

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KØBENHAVN, S. MONRAD,
KØBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HEL-
SINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN,
CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM, J. VAN LOO-
KEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA:
TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN
SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTEN-
STEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM



Vol. XXX.

MCMXLII—MCMXLIII

Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag
UPPSALA 1942—1943

MI

9A



ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD, KÖBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXX. Fasc. 1

7: X. 1942

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1942

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

33 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält circa 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Snéd. 20.

ACTA PÆDIATRICA



at
the
end
of
the
line

et

FROM THE STATE INSTITUTE OF HUMAN GENETICS AND RACE BIOLOGY,
UPSALA (HEAD: PROFESSOR GUNNAR DAHLBERG, M. D., LL. D.), AND
FROM THE PEDIATRIC CLINIC OF CROWN PRINCESS LOVISA'S HOSPITAL,
STOCKHOLM (HEAD: PROFESSOR A. LICHTENSTEIN, M. D.).

Height and weight during growth.

By

BIRGER BROMAN, GUNNAR DAHLBERG and A. LICHTENSTEIN.

Review of the literature.

The discussion of the laws for the child's growth began with QUETELET's (Brussels) anthropometrical investigations in 1870. The first mass investigation was made by BOWDITCH (Boston) 1877. Research of this kind have since been carried out in all civilized countries.

The first investigations in Scandinavia were made by the Danes VAHL, 1874—83, and MALLING-HANSEN, which latter published in 1883 his fundamental and afterwards universally substantiated investigations (SCHMID-MONNARD 1895, CAMERER 1893 and others) into the yearly periodicity regarding the development of both height and weight. The pioneers in Sweden are WRETTLIND (1878) — the first in Sweden who weighed schoolchildren regularly, finding by so doing a seasonal variation in their weight also — and first and foremost KEY (1885).

The latter's classical work contains an account of height and weight of pupils both from State secondary schools and girls' high schools, and from preparatory schools and elementary schools. KEY pleads the necessity of such investigations in every country, with regard to the influence of race, climate and social and hygienic conditions on bodily development. An interesting point is that KEY was already maintaining the need of investigations in different social classes

of the population with different living conditions 'since the development of the child at different ages can differ quite a lot from one social level to another'.

Of KEY's results, it may be mentioned that boys from 5 up to and including 11 years of age were taller and heavier than girls of the same age. From the 12th up to and including the 16th year, the earlier setting in of puberty among the girls had its effect and caused a greater height and weight for them than for the boys. From the 17th year, the boys were again taller and heavier. KEY found the least growth for the boys round about the 10th year, and for the girls round about the 9th. We shall be returning to KEY's reports when discussing our own results.

The older investigations into the development of height and weight only give average figures. This means a risk of seriously wrong conclusions when applying the results practically. In particular is it still too often seen how minus variants are with no further consideration interpreted as pathological — i. e. as the results of under-nourishment or disease.

Even if isolated scholars were early urging the importance of taking the range of variation into consideration — thus SAMOSCH, 1907, states that this is »den Kernpunkt aller auf die körperliche Entwicklung bezüglichen Fragen» — it was quite a long time before this began to be generally realised, as also how necessary it was not to be content merely with maximum and minimum values which represent more or less »satisfactory» extremes, but to submit the material to a scientific statistical analysis.

PFAUNDLER and his pupils (RIEDEL, SKIBINSKY, DIKANSKI) have devoted detailed investigations to this question. PFAUNDLER has the distinction of having introduced measures of variation in the study of measuring children, and in his work »Körpermasstudien an Kindern», 1916, he emphasizes the great physiological variations which for healthy children of the same age follow »GAUSS' law». He also tried to give a mathematical formula for the growth based on the age from conception.

A series of similar attempts has subsequently been made by different scholars (e. g. ROBERTSON 1923, and first and foremost BACKMAN 1925, 1934).

It had been noticed quite early on that height, weight and age of a child must be taken into account *at one and the same time*. Thus, using CAMERER's known figures as a base, PIRQUET 1913 has calculated normal weight, 'Sollgewicht', and normal height, 'Sollstandshöhe', for all ages up to 16. His figures have been extensively used in this country.

WOODBURY, 1921, PIRQUET, 1923, BALDWIN and WOOD, 1923—25, SCHLESINGER, 1926, and others have also drawn up tables, from which it is possible to read off direct the expected weight for different ages and heights. The value of such tables is limited in so far as they do not have universal validity, but only apply to a certain population.

The question of the correlation between weight and height, which of course are both correlated to age, has been discussed in detail. Among children of the same age, the taller ones are usually also heavier. There is a division of opinion, however, in the question of the weight of children of the same height and different ages. WOOD considers that in children of the same height and different ages, they will be heavier the older they are (WOOD's law), an opinion shared by PIRQUET, 1923. WOODBURY and BALDWIN, however, found in their material that this law only held good of the first years of life and the period of puberty, while children from 4—12 years of age with the same height had about the same average weight independent of how old they were. Some American authors, e. g. EMERSON, maintains that the view of an increase in weight corresponding to an increase in age at the same height has not been scientifically established.

PFAUNDLER emphasizes the difference in height between children with different social positions, which has been observed in several countries — thus by BOWDITCH (America), ROBERTSON (England), PAGLIANI (Italy), KEY (Sweden), SAK (Russia), RIETZ (Germany), and others.

In Scandinavia, SCHIÖTZ and his fellow-workers (Oslo) car-

ried out in 1917—1932 a comprehensive work to illustrate the question of bodily development during the years of growth. He stresses the importance of measuring and weighing the children without any clothes on — older investigators have often measured them in their clothes, which necessarily gave rise to uncertain calculations when deducting for them. He also says how necessary it is to have special figures for boys and girls, and to know the seasonal variations as regards height and weight, and gives it as his opinion that, strictly speaking, norms only apply to that calendar month when the investigation was made. SCHIÖTZ also emphasizes the need of statistically analysing the results of the measurements, and contends that only by a detailed statistical analysis is it possible to gain a solid foundation for medical and hygienic work in this field. Mean values are not enough, regard must be paid to the variations, and specially to the fact that these are different at different ages — particularly great in pre-puberty (VARIOT and CHAUMET, 1906, and others) — and not the same for boys as for girls.

Concerning the use of different height-weight indices, SCHIÖTZ states that these give good numerical expression of the variation in different ages, and are of value for classifying both single individuals at different ages and also groups of individuals. On the other hand, it is not possible solely by means of an index to characterize a child at a given moment, as has been contended by many preceding and succeeding authors (e. g. HJÄRNE 1921, NYLIN 1929, RUOTSALAINEN 1940, and others).

SCHIÖTZ deals in detail with the question of the 'harmonious weight' (DUMOUTET 1921), i. e. the weight corresponding with the age. To a certain extent in contrast to DUMOUTET, EMERSON and others, SCHIÖTZ considers the harmonious weight biologically justified only on the condition that the child is at the same time submitted to a general examination.

SCHIÖTZ and BERGHOFF went into the question of whether a certain mean weight corresponds to each cm of height, independent of age, and found a very good agreement, though

'with a certain slight rise with age', reaching 0.3—1.3 kg. From a scientific point of view then, one cannot talk of harmonious weight independent of age. Each age has its special mean weight for each cm of height. SCHIÖTZ nevertheless considers the differences to be so small that they do not have any effect on the doctor's opinion in regard to the health of the child.

Similar results have been obtained by others, e. g. WOODBURY, PEDERSEN.

Concerning the range of variation, SCHIÖTZ declares that it is not possible to set up any certain lower or upper limit between normal weight and under- and overweight respectively, and rejects the efforts which American authors in particular have made to consider as undernourished children with an underweight of 7 and 10 per cent respectively. Underweight is not to be taken without more ado as a sign of undernourishment. However, SCHIÖTZ' calculations of standard deviations from the mean show that, for boys, they agree well with the American reports of ± 7 per cent, while the girls exhibited a greater variation, ± 7 —11 per cent.

In Sweden, various investigations have followed KEY's into the height and weight development of the child, though as a rule only material has been investigated which is limited from a certain viewpoint, e. g. only certain age-groups, as the infant age, or certain age groups and social classes, as elementary school children, in which case only as a rule in a certain region. Thus O. V. PETTERSSON 1882, HÖJER 1926, v. SYDOW 1940, have investigated the weight development of infants. DOVERTIE 1895, STEENHOFF 1900, NORINDER 1907, SUNDELL 1916—17, TÖRNELL 1920, KJERRULF 1924 and 27, LJUNGGREN 1925, have examined children in one or a few elementary schools.

LJUNGGREN has investigated elementary school children in Skåne. His way of looking at the question is closely akin to SCHIÖTZ', and he finds Swedish, Norwegian and American children agreeing very well as regards weight in relation to height. LJUNGGREN says that one can reckon with 6—8 per

cent for boys as boundary values for physiological variations concerning weight, and with 7—11 per cent for girls, but only provided the height conditions are normal. For very tall individuals, one must reckon with wider boundaries.

LJUNGGREN, too, was interested in the question of whether it is possible in practice to reckon with only a normal figure for the weight for every cm of height (harmonious weight). He found no increase in weight with age for the lesser heights up to about 124 cm, but after that an even and distinct rise for all ages. He considers that the harmonious weight cannot be used for boys with heights over 125. He did not find such clear differences for the girls, perhaps due to larger normal variations (the material was, however, small). The result agrees with what PIRQUET, for example, found on a material from Vienna.

Certain special investigations have also been carried out in this country. Thus KORAEN has investigated the bodily development in male and female workers under twenty-one in industrial callings, and KJERRULF has studied the effect of the crisis period, 1914—19, on elementary-school children in Stockholm.

The only one who, after KEY, has tried to throw light on all sides of the height and weight development is FORSSBERG, 1903. His material is, however, incomplete, and must be called small in its entirety.

The fact, which has been proved in many quarters, that a progressive and considerable increase in height has long been taking place, is of great interest and practical significance. In more recent times this has been shown by DAFFNER (1902), RANKE (1905), VARIOT and CHAUMET (1906), TUXFORD and CLEGG (1911), SCHIÖTZ (1919), PIRQUET (1923), RUOTSALAINEN (1923), MARTIN (1924), HULTKRANTZ (1927), NICOLAJEW (1929), NIGGI-HÜRLEMANN (1930), SUNDAL (1930) and others — thus, in a large number of countries. According to different investigators, the average weight has also gone up.

Any more comprehensive investigation of Swedish children at all ages has not been undertaken recently. In their prac-

tical work, doctors have therefore been forced to a great extent to use partly antiquated, partly foreign normal figures (above all those of CAMERER-PIRQUET). Taking into consideration on the one hand the increase in the average height which has been shown in all countries, and on the other the fact that normal figures must take into account the standard of living, race, climate, etc. and must therefore be drawn up for each country separately, we have considered it desirable to try and establish new Swedish norms for height and weight as a basis for practical hygienic and medical work.

Height and weight from the viewpoint of heredity and environment.

The question of what is to be regarded as normal bodily height and weight has great theoretical interest. When solving the problems which present themselves, certain principles must be taken into consideration.

With bodily height, as with many other characteristics, an interplay of environmental and hereditary factors is involved. This is specially true of the years of growth. There are certain reasons for believing that environment plays a lesser part for bodily height in adult years than in youth, when growth is still taking place. It is of course quite natural that a growing individual is more easily affected than a fully grown one. Factors of environment make in any case no difference when growth has stopped. As one of the authors (DAHLBERG 1931) has tried to show, there is reason to believe that when such factors only come into play at intervals and consequently do not affect the individuals during the whole period of growth, they have a certain effect, which, however, is of a temporary nature, in that when, for example, an inhibitory factor has ceased to exert its influence, growth proceeds more rapidly than it does for individuals who have not earlier been subjected to such inhibitory influences. When the first year of life is in question, it is of course generally known that those who weighed little at birth grow more quickly than those who

TABLE 1.

Average weights of boys and girls during the first year of life with regard to the weight at birth. Smoothed figures calculated on v. Sydow's figures.

σ = standard deviation.

End of month	Boys				Girls			
	Weight at birth in kg.			σ	Weight at birth in kg.			σ
	2.5—3.0	3.0—3.5	3.5—4.0		2.5—3.0	3.0—3.5	3.5—4.0	
1	3.7	4.0	4.3	0.38	3.4	3.8	4.1	0.33
2	4.7	4.9	5.2	0.50	4.4	4.7	4.9	0.44
3	5.5	5.8	6.1	0.58	5.1	5.5	5.8	0.52
4	6.2	6.5	6.8	0.65	5.8	6.1	6.4	0.67
5	6.8	7.2	7.4	0.70	6.4	6.7	7.0	0.61
6	7.4	7.7	7.9	0.74	6.9	7.3	7.5	0.65
7	8.0	8.2	8.4	0.78	7.4	7.8	8.0	0.69
8	8.4	8.6	8.8	0.81	7.8	8.3	8.5	0.72
9	8.8	9.0	9.2	0.84	8.3	8.6	8.9	0.75
10	9.2	9.4	9.6	0.87	8.6	8.9	9.3	0.78
11	9.6	9.8	10.0	0.89	8.9	9.3	9.6	0.80
12	9.9	10.1	10.4	0.91	9.2	9.6	9.9	0.82

weighed a lot. This can be seen in figures submitted by von Sydow 1940. In table 1 we give smoothed figures obtained on the basis of von Sydow's work, which illustrate the circumstances mentioned above. (The smoothed figures are more practical as normal figures than those von Sydow gave, since these latter display random variations; thus, for example, a somewhat older child sometimes appears to weigh less than a rather younger one). Sydow's investigation is probably the one which at present gives the best orientation of growth during the first year of life in a Swedish material.

The observation made for the first year of life has not, however, been applied to subsequent ages. Yet there is no reason why mechanisms of this kind should cease to apply just at the end of this first year. It has as a matter of fact

been shown that there is a negative correlation present for growth during the year in this way: that those who show a small increase of height during the winter, i. e. less than the average, grow relatively much during the summer, i. e. more than the average (DAHLBERG 1931). The inferences drawn are that children, living during the winter under unsatisfactory conditions with not enough nourishment (vitamin deficiency and the like) come under more favourable conditions during the summer and can then make up for what they have lost. But we must not forget we have to reckon with not only intermittent environmental factors but also such as have been in force continually during the whole period of growth. Such differences of environment are found between different classes of society and between material from different periods, and possibly also between the people inhabiting different regions.

However, it cannot, of course, immediately be assumed that differences between regions, periods and classes are exclusively connected with factors of environment. It is conceivable that hereditary factors may also give rise to dissimilarities both socially, regionally and as regards time. Taken as a whole, there is reason for considering the Swedish people homogeneous to a high degree as far as heredity is concerned. If hereditary differences occur between groups these should give rise to a correlation between anthropological characteristics, for example, bodily measurements. Certain properties are correlated on account of special circumstances. Thus, for example, the length of the legs is correlated with that of the body, since the former is part of the latter. If one compares properties for which there is no special cause to expect correlation, a very low one will be found for the population of Sweden (Cf. G. DAHLBERG and S. WAHLUND, 1941). The correlation is not 0, however, and even though the Swedish people are very homogeneous, one cannot altogether exclude the possibility of differences conditioned by heredity. The situation is this: isolates have existed in the population of Sweden, within which crossing has taken place with greater frequency than outside their boundaries. These

isolate boundaries have been broken to a certain extent by the development of communications, the move to the towns etc. This has possibly changed the stature, and it may be that the increase in height which has taken place in this country is linked up with this — a possibility already indicated by HULTKRANTZ. It was not till more recent times, however, that the significance of the breaking up of the isolates has been discussed in more detail (DAHLBERG 1938). As regards the conditions in this country, we have no information giving a closer orientation of the extent to which isolate breaking proceeded in earlier times. The best gauge for this is the frequency of marriage between cousins, and this country has unfortunately no statistical records as to this. There is, however, no doubt that a vigorous breaking up of isolates took place during the 19th century. One of the evidences of this is the figures for the growth of the towns at the expense of the rural population.

Town inhabitants in per cent of the whole population of Sweden.

Year . . .	1840	1860	1880	1900	1920	1940
per cent . .	9.67	11.26	15.12	21.49	29.40	37.24

In order, however, to establish the direction in which an isolate breaking up takes effect, a clearer knowledge is necessary of the hereditary mechanisms conditioning great and small heights respectively. If a tendency to be tall is on the whole dominant, a breaking up of isolates must set up a slow increase of stature, continuing through many generations (DAHLBERG 1941). The question of the part played by dominant genes has not, however, been worked out.

When it is a question of establishing how growth takes place in the population of Sweden, viewpoints of this kind must be taken into consideration. It is impossible to reach figures which are wholly valid everywhere, since what is normal in one region and one environment is not normal in another region and another environment.

Material and technique.

A measuring table was used for deciding the heights, and also a Martin's anthropometer fixed to a foot at an angle of 90° . The instruments used were graduated in millimetres.

Children up to the age of $2\frac{1}{2}$ years were measured lying on the measuring table, those above this age were measured standing, with the anthropometer. Martin's directions as to the position of the head were followed, so that a line drawn from the lower edge of the orbit to the roof of the auditory canal was at right angles to the anthropometer. The position of the anthropometer and the foot-board was checked by a spirit level each time they were set up, and a suitable place for them on the floor was carefully looked for in each place.

All measurements of height, except of the newly-born, were carried out by two investigators only; one of these did the measurements at the public girls' high school in Stockholm, the other did the rest.

To get an idea of the size of the errors of measurement, both investigators took double measurements on 281 individuals. No systematic error of importance could be shown. For those over 10 years of age, the standard error in a single measurement is ± 1.8 mm or ± 1.6 per cent of the average length, which must surely be taken to be very slight. The standard error is somewhat higher for younger individuals, both absolutely and in per cent.

For *weighing*, two children's scales were used, and also a Stathmos weighing-machine. The children's scales were graduated to the nearest 0.01 kg., the weighing-machine to the nearest 0.1 kg. Children not yet one year old were weighed in the scales, older ones on the machine. From the sixth school year inclusive, all girls were weighed in knickers and vest, 0.2 kg. being deducted for these garments from the figures obtained. The rest of the children were all weighed naked. The scales were checked daily by weights of 1 and 3 kg. for the children's scale; the other with 10 and 20

kg. In addition, there was a complete check about once a week.

The investigations were usually carried out by a group of three, one to measure the length, one to weigh, and one to take notes. As mentioned above, the same measuring instruments were used everywhere. The child's name, date of birth, weight and date of investigation was entered on its card. The parents were asked to answer various enquiries on a form, which information was subsequently transferred to the card.

When the age has been calculated, it has been given in years, so that the figure quoted is the midpoint of the classes. An individual whose age is given as 10 years can, in other words, be at an age of 9.5—10.4 inclusive.

The material was collected during the period $^{25}/_{10}$ 1938— $^{1}/_{4}$ 1939 from maternity hospitals, nursery schools, elementary schools and secondary schools. Geographically, children have been taken from Stockholm, Malmö and the rural district of

TABLE 2.
Survey of the material.

	Age	Number
<i>Stockholm ²⁵/₁₀—⁹/₁₂ 1938.</i>		
Public Maternity Hospital	New-born	348
21 nursery schools	1—6	931
1 children's home (Nyboda) }		
16 elementary schools (2 classes in each)	7—15	1800
Östermalm's State secondary school }	12—18	1300
Girls' high school }		
<i>Malmö ⁷/₂—¹⁸/₃ 1939.</i>		
6 nursery schools	1—6	212
2 elementary schools	7—15	1410
Boys' secondary school }	12—18	1040
Girls' high school }		
<i>Östergötland ²⁰/₃—¹/₄ 1939.</i>		
31 elementary schools	7—14	1400

Östergötland, but not from all age-groups in all places. In Stockholm, children from all the institutions mentioned above were examined, in Malmö those from all except maternity hospitals, while only elementary school children were taken in Östergötland. See table 2.

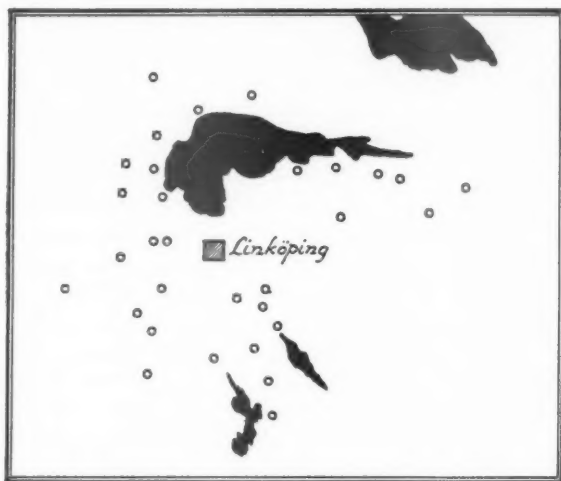


Fig. 1. Map showing the elementary schools which have been investigated in middle Sweden (Östergötland).

It was furthermore unfortunately found to be impossible to fulfil the theoretically correct demand that the investigations should take place at the same time of the day and that they should be compressed into a short part of the year.

The material from Stockholm and Malmö can probably be regarded as representative of these towns. In Östergötland, investigations were made in 31 elementary schools in 13 different rural communities, 11 of which were referred in the census of 1930 to such as had at least 50 per cent of the population in agriculture, (7 communes had at least 75 per cent of the population in agriculture), thus, a predominant agricultural population (see Fig. 1).

Height and weight in respect of social class.

In the first place, then, we are going to try and find out whether there are any differences from class to class. It would have been useful to have had figures from different regions concerning children of parents whose incomes vary widely. It has not been possible, however, to get material showing such more extreme differences. The only comparison that can be made is between children who have been to secondary schools and those who have been to elementary schools, and the comparison can only be made for certain age-groups and, furthermore, only in two regions, namely Stockholm and Malmö. The social difference between secondary school and elementary school children is not so great nowadays as it has been. The school system in Sweden rests on a democratic basis to such an extent that even children from less well-to-do homes in towns have the possibility of attending the secondary schools. Nevertheless, one can still reckon with the presence of a certain class difference. Moreover, it is possible that parents without much money who allow their children to go to secondary schools constitute a selection of thrifty individuals who are able to provide their children with a more satisfactory milieu than persons in their social position usually are. Figures for secondary school children and elementary school children are given in tables 3—6.

The largest material has to do with boys in Stockholm. Here we find a clear difference between boys in the secondary schools and in elementary schools from 10 years inclusive, and up to 15. The difference is one of about 3 cm, with the exception of the 10-year group, where it is even larger. One might suspect the influence of a special selection factor when dealing with 10-year-olds, who are usually in the first form of the secondary school. The competition for entrance to these schools is very great in Stockholm. The instruction is practically free and even parents belonging to the poorer classes have possibilities for letting their children try to get a better education. On account of the severe competition

TABLE 3.

Comparison between secondary school children and elementary school children in Stockholm as to height at different ages.

Here and in the following tables: $M \pm \epsilon(M)$ = Mean \pm standard error; σ = standard deviation; $D \pm \epsilon(D)$ = Diff. \pm standard error.

Age, years	Secondary school			Elementary school			Diff., cm.
	Height, cm.						
	Number	$M \pm \varepsilon(M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon(M)$	σ	$D \pm \varepsilon(D)$
B o y s							
10	16	146.0 ± 2.08	8.8	103	139.1 ± 0.48	4.8	6.9 ± 2.13
11	55	146.1 ± 0.71	5.2	95	143.8 ± 0.58	5.7	2.3 ± 0.92
12	75	150.9 ± 0.70	6.1	94	147.4 ± 0.66	6.4	3.5 ± 0.96
13	101	157.2 ± 0.69	6.9	100	154.8 ± 0.76	7.6	2.9 ± 1.08
14	101	163.2 ± 0.90	9.0	86	160.0 ± 0.87	8.0	3.2 ± 1.25
15	76	169.8 ± 0.90	7.8	44	162.5 ± 1.84	8.9	6.8 ± 1.61
G i r l s							
13	69	157.4 ± 0.76	6.8	95	155.3 ± 0.66	6.5	2.1 ± 1.01
14	98	160.6 ± 0.52	5.2	83	159.8 ± 0.65	5.9	0.8 ± 0.83
15	93	164.4 ± 0.56	6.2	35	160.7 ± 1.03	6.1	3.7 ± 1.21

TABLE 4.

Comparison between secondary school children and elementary school children in Malmö as to height at different ages.

Age, years	Secondary school			Elementary school			Diff., cm.
	Height, cm.						
	Number	$M \pm \epsilon(M)$	σ	Number	$M \pm \epsilon(M)$	σ	$D \pm \epsilon(D)$
B o y s							
11	31	147.8 ± 1.48	8.2	115	140.6 ± 0.54	5.8	7.2 ± 1.58
12	76	149.2 ± 0.94	8.2	92	145.0 ± 0.79	7.5	4.2 ± 1.23
13	86	153.3 ± 0.83	7.7	85	149.5 ± 0.80	7.4	3.8 ± 1.15
14	97	160.4 ± 0.76	7.5	53	156.2 ± 1.15	8.3	4.2 ± 1.38
G i r l s							
13	25	158.2 ± 1.21	6.1	83	152.5 ± 0.78	7.1	5.7 ± 1.44
14	55	158.8 ± 0.96	7.1	57	157.0 ± 0.77	5.8	1.8 ± 1.23

TABLE 5.

Comparison between secondary school children and elementary school children in Stockholm with regard to weight at different ages.

Age, years	Secondary school			Elementary school			Diff., kg.
	Weight, kg.						
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	$D \pm \varepsilon (D)$
B o y s							
10	16	35.3 ± 1.16	4.7	103	32.0 ± 0.42	4.3	3.3 ± 1.23
11	55	36.2 ± 0.60	4.5	95	35.6 ± 0.49	4.8	0.6 ± 0.77
12	75	39.6 ± 0.68	5.9	95	38.3 ± 0.66	6.4	1.3 ± 0.95
13	101	44.0 ± 0.71	7.1	100	43.6 ± 0.78	7.8	0.4 ± 1.05
14	101	50.2 ± 0.88	8.8	86	48.4 ± 0.82	7.7	1.8 ± 1.20
15	76	56.2 ± 1.04	9.1	44	50.5 ± 1.34	8.9	5.7 ± 1.70
G i r l s							
13	69	45.8 ± 0.88	7.3	94	45.1 ± 0.81	7.8	0.7 ± 1.20
14	98	50.0 ± 0.73	7.2	83	50.7 ± 0.78	7.1	-0.7 ± 1.07
15	93	54.9 ± 0.70	6.7	35	52.7 ± 1.48	8.8	2.2 ± 1.64

TABLE 6.

Comparison between secondary school children and elementary school children in Malmö in regard to weight at different ages.

Age, years	Secondary school			Elementary school			Diff., kg.
	Weight, kg.						
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	$D \pm \varepsilon (D)$
B o y s							
11	31	38.8 ± 1.29	7.2	115	32.7 ± 0.40	4.3	5.6 ± 1.35
12	76	39.5 ± 0.81	7.0	91	36.4 ± 0.59	5.6	3.1 ± 1.00
13	86	42.9 ± 0.91	8.4	85	39.8 ± 1.01	9.3	3.1 ± 1.36
14	97	48.4 ± 0.83	8.2	53	44.7 ± 1.21	8.8	3.7 ± 1.47
G i r l s							
13	25	47.5 ± 1.12	5.6	83	42.1 ± 0.86	7.9	5.4 ± 1.41
14	55	47.9 ± 1.10	8.2	57	46.2 ± 0.86	6.5	1.7 ± 1.40

resulting from this, it is to be expected that those who show themselves to be better at the moment than their fellows, not only in mental but also in physical respects, will be among those admitted to the school; this is particularly true as regards boys. It is possible, therefore, that the marked difference for the first form is partly linked up with such questions of selection. It must, however, be pointed out that the material for the 10-year group is small (16 individuals in the secondary school material), so that the standard error is very large. The difference can, of course, have happened quite by chance to be great. In any case, the difference in the following age-groups diminishes and keeps at about 3 cm, and is statistically significant or probable according to the standard error. For 15-year-olds, the difference is again larger, namely 6.8 ± 1.61 cm. One explanation for this sudden increase of the difference is that it may be connected with a difference in the time puberty sets in. As, however, we have no material for the subsequent years, we are unable to make any definite pronouncement.

For Malmö we only have material from the ages of 11—14. The differences show a tendency to be greater than those for the Stockholm material, and we find again the striking difference for the first age-group; in this case, however, for the 11-year-olds.

The Stockholm material for girls only includes ages from 13—15. Here, too, we get a difference in height, analogous with that for the boys. The same is true of 13- and 14-year-old girls in Malmö. Since the material is not so large, and the age-groups few, it is not possible to draw more differentiated conclusions from the figures.

Summing up, we are therefore able to state that our figures show the presence of a difference between secondary school children and elementary school children. This may be due to a certain extent to a direct selection; it is probably in part linked up with social differences. These in their turn may be imagined as connected with a better nutrition for the children of the well-to-do, but may also be thought to indicate a here-

ditary difference in so far as the socially higher classes constitute larger isolates.

Concerning the question as to whether nutrition plays any part, it is interesting to see if there is a difference in weight. The ages 11—14 in the material from Stockholm accord pretty well with one another, though there is a faint tendency to somewhat higher weight in the secondary school children. The ten-year age presents a greater difference, which is statistically probable, and for the 15-year-olds we get an even greater difference, which is statistically significant. These two differences may be imagined to be connected with the selection we have already discussed for those applying for entrance to the secondary schools or else with a possible difference in the time for the setting in of puberty. That there is, actually, only a slight tendency to difference in weight indicates that nutrition and environment do not play much part. One is therefore most inclined to think that the difference between secondary school children and elementary school children as regards stature is not so much connected with a better environment, but is rather conditioned by hereditary factors and has to do with the fact that the well-to-do constitute a larger isolate. We need hardly emphasize that our way of looking at this matter is hypothetical. More detailed investigations are needed before more definite pronouncements can be made.

Prudence is dictated by the fact that there is a distinct difference in weight for the few age-groups of 11—14 in Malmö for which we were able to obtain material. The secondary school children weigh about 3 kg. more. The material is still small as regards the girls, and we have to content ourselves by ascertaining that there is some tendency towards a greater weight for girls in the secondary schools compared with girls in the elementary schools.

PFAUNDLER and his school have discussed in detail the question of what lies behind the different bodily heights in different social classes, and above all called attention to environmental factors such as the nursing frequency, nutrition

disturbances and undernourishment, frequency of diseases such as infectious diseases and rickets etc. There is no reliable information as to the occurrence of such factors, and discussion can only be based on general impressions. For this reason, PFAUNDLER supports his views primarily by calculations of the height-weight index, which show that weight does not increase among the well-to-do in proportion to the stature, but to a lesser degree. Even though he cannot draw definite conclusions PFAUNDLER is inclined to the belief that factors of environment do not play any decisive part. Taken as a whole, this view tallies with the one given above. It should therefore be clear that if a difference in height is not due to environment, it can only be assumed to be due to heredity, and the mechanism that most readily suggests itself is the breaking up of isolates, which, among those on a higher social level, causes an increased heterozygosity. We shall be discussing this problem with regard to the differences found in height between material from different periods in Sweden.

Bodily height and weight from a regional viewpoint.

The next question arising is, if there are differences between children from different regions. We can only compare material from Stockholm, Malmö and Östergötland; here it may be remembered that this is at the same time a comparison between town and country. Malmö and Stockholm are both large isolates which have arisen by immigration from different parts of the country. The inhabitants have been intermingled. The material from Östergötland comprises an agricultural population which has been more fixed to one place and where isolate-breaking has occurred to a smaller extent. Possible differences may thus be connected with a different character as regards heredity, where isolate-breaking may be expected to have played a part. The differences may, however, also be conditioned by the dissimilarity in environment found between town and country population — above all, in that case, what they eat.

TABLE 7 a.

Height in boys at different ages from a regional point of view.

Age, years	Height, cm.					
	Stockholm			Malmö		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
2nd year						
2nd month	8	77.4	.	1	77.0	.
3rd "	10	80.5	.	1	77.0	.
5th "	10	85.8	.	2	80.5	.
7th "	8	83.8	.	3	83.7	.
9th "	10	86.0	.	3	88.7	.
11th "	12	88.4	.	1	85.0	.
3rd year						
1st month	11	89.4	.	4	88.5	.
3rd "	6	91.8	.	4	88.8	.
4th "	15	91.9	.	1	92.0	.
3	62	97.5 ± 0.74	5.9	16	94.0 ± 1.07	4.3
4	93	104.6 ± 0.46	4.5	19	101.2 ± 0.77	3.3
5	87	110.6 ± 0.53	4.9	21	108.0 ± 1.08	4.9
6	114	117.8 ± 0.49	5.3	39	115.8 ± 0.74	4.6
7	82	122.9 ± 0.60	5.5	55	124.4 ± 0.64	4.8
8	79	129.5 ± 0.65	5.7	109	127.7 ± 0.55	5.7
9	94	133.9 ± 0.52	5.0	112	132.7 ± 0.59	6.3
10	119	140.0 ± 0.54	5.9	121	138.1 ± 0.58	5.8
11	150	144.6 ± 0.46	5.6	146	142.1 ± 0.56	6.7
12	169	149.0 ± 0.50	6.5	168	146.9 ± 0.68	8.1
13	201	155.7 ± 0.52	7.4	171	151.5 ± 0.59	7.8
14	187	161.7 ± 0.64	8.7	150	158.9 ± 0.66	8.0
15	120	166.8 ± 0.80	8.8	98	166.7 ± 0.82	8.1
16	101	173.5 ± 0.78	7.8	100	172.8 ± 0.78	7.8
17	88	176.5 ± 0.68	6.4	104	175.5 ± 0.70	7.1
18	57	178.9 ± 0.78	5.5	65	177.7 ± 0.68	5.1
19	18	178.6 ± 1.19	5.1	19	177.5 ± 1.68	7.8

TABLE 7 b.

Height in boys of different ages from a regional point of view.

Age, years	Height, cm.		
	Östergötland		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
7	23	122.5 ± 1.16	5.6
8	90	127.0 ± 0.52	4.9
9	97	132.6 ± 0.59	5.8
10	113	136.0 ± 0.55	5.9
11	113	141.6 ± 0.56	6.0
12	112	146.7 ± 0.62	6.6
13	91	149.4 ± 0.75	7.1
14	28	155.2 ± 1.44	7.6

TABLE 8 a.

Height in girls at different ages from a regional point of view.

Age, years	Height, cm.					
	Stockholm			Malmö		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
2nd year						
2nd month	10	77.1	.	2	77.5	.
3rd "	10	80.2	.	2	73.5	.
5th "	13	81.9	.	1	78.0	.
7th "	8	82.9	.	1	80.0	.
9th "	7	87.9	.	2	84.5	.
11th "	13	85.0	.	2	85.0	.
3rd year						
1st month	7	88.6	.	4	87.0	.
3rd "	6	87.8	.	1	89.0	.
4th "	12	91.1	.	1	92.0	.
3	45	96.8 ± 0.73	4.9	15	94.1 ± 0.94	3.6
4	67	102.6 ± 0.50	4.1	21	100.9 ± 1.06	4.8
5	116	110.9 ± 0.42	4.5	31	108.7 ± 1.09	6.0
6	117	116.6 ± 0.46	4.9	29	114.3 ± 0.95	5.1
7	96	123.1 ± 0.59	5.7	54	122.2 ± 0.66	4.9
8	74	127.8 ± 0.66	5.7	105	126.0 ± 0.54	5.5
9	105	133.9 ± 0.50	5.1	78	131.3 ± 0.76	6.7
10	79	139.2 ± 0.72	6.4	84	136.0 ± 0.68	6.3
11	116	144.0 ± 0.62	6.7	92	141.0 ± 0.74	7.1
12	104	150.6 ± 0.70	7.1	95	147.2 ± 0.68	6.7
13	164	156.2 ± 0.51	6.5	108	153.9 ± 0.70	7.3
14	181	160.2 ± 0.41	5.5	112	157.9 ± 0.62	6.5
15	128	163.4 ± 0.56	6.3	75	161.1 ± 0.67	5.8
16	117	164.8 ± 0.55	6.0	87	163.7 ± 0.58	5.5
17	84	164.8 ± 0.57	5.2	80	163.9 ± 0.62	5.6
18	89	165.6 ± 0.63	6.0	49	163.8 ± 0.65	4.6
19	58	166.8 ± 1.13	8.6	15	163.7 ± 1.70	6.6

TABLE 8 b.

Height in girls at different ages from a regional point of view.

Age, years	Height, cm.		
	Östergötland		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
7	22	123.2 ± 1.09	5.1
8	111	124.8 ± 0.52	5.5
9	93	130.8 ± 0.55	5.3
10	103	135.9 ± 0.58	5.9
11	105	140.6 ± 0.71	7.2
12	132	146.8 ± 0.57	6.6
13	89	152.0 ± 0.90	8.5
14	24	154.4 ± 1.71	8.4

TABLE 9 a.

Weight in boys at different ages from a regional point of view.

Age, years	Weight, kg.					
	Stockholm			Malmö		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
2nd year						
2nd month	8	11.1	.	1	11.3	.
3rd "	10	11.6	.	1	10.7	.
5th "	10	13.2	.	2	12.5	.
7th "	8	12.8	.	3	12.2	.
9th "	10	12.3	.	3	13.3	.
11th "	12	13.5	.	1	11.5	.
3rd year						
1st month	11	13.0	.	4	13.4	.
3rd "	6	14.4	.	4	13.3	.
4th "	15	13.7 ± 0.33	1.3	1	12.1	.
3	62	15.5 ± 0.26	2.0	16	14.6 ± 0.51	2.1
4	93	17.5 ± 0.21	2.0	19	16.4 ± 0.32	1.4
5	87	19.1 ± 0.23	2.2	21	17.7 ± 0.53	2.4
6	114	21.5 ± 0.24	2.6	39	20.3 ± 0.41	2.5
7	83	23.7 ± 0.38	3.4	55	23.5 ± 0.35	2.6
8	79	26.7 ± 0.43	3.8	109	25.5 ± 0.36	3.7
9	94	28.7 ± 0.38	3.7	112	28.0 ± 0.32	3.4
10	119	32.5 ± 0.41	4.5	121	30.7 ± 0.44	4.9
11	150	35.9 ± 0.38	4.7	146	33.9 ± 0.46	5.5
12	170	38.9 ± 0.48	6.2	167	37.8 ± 0.50	6.5
13	201	43.8 ± 0.53	7.5	171	41.4 ± 0.69	9.0
14	187	49.4 ± 0.61	8.4	150	47.1 ± 0.70	8.6
15	120	54.1 ± 0.86	9.4	98	53.9 ± 0.88	8.7
16	102	61.0 ± 1.08	10.9	100	58.9 ± 0.88	8.8
17	88	64.3 ± 0.80	7.5	104	63.5 ± 0.84	8.6
18	57	66.5 ± 0.98	7.4	65	66.9 ± 0.93	7.5
19	18	67.7 ± 1.77	7.5	19	65.8 ± 2.07	9.0

TABLE 9 b.

Weight in boys at different ages from a regional point of view.

Age, years	Weight, kg.		
	Östergötland		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
7	23	23.1 ± 0.57	2.8
8	90	25.8 ± 0.32	3.0
9	97	28.5 ± 0.43	4.2
10	113	29.8 ± 0.38	4.1
11	113	33.6 ± 0.42	4.5
12	112	37.5 ± 0.49	5.2
13	91	39.1 ± 0.60	5.7
14	28	43.5 ± 1.43	7.5

TABLE 10 a.

Weight in girls at different ages from a regional point of view.

Age, years	Weight, kg.					
	Stockholm			Malmö		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
2nd year						
2nd month	10	10.8	.	2	10.6	.
3rd "	10	11.2	.	2	9.8	.
5th "	13	11.4	.	1	10.2	.
7th "	8	12.1	.	1	11.9	.
9th "	7	12.8	.	2	11.9	.
11th "	13	12.8	.	2	10.6	.
3rd year						
1st month	7	13.8	.	4	12.8	.
3rd "	6	13.0	.	1	12.4	.
4th "	12	14.1	.	1	12.8	.
3	45	15.1 ± 0.82	2.2	16	14.1 ± 0.40	1.6
4	67	16.7 ± 0.28	1.9	21	15.6 ± 0.88	1.7
5	116	19.1 ± 0.19	2.1	31	18.1 ± 0.50	2.8
6	116	21.2 ± 0.26	2.8	29	19.6 ± 0.44	2.4
7	96	24.1 ± 0.34	3.3	54	22.9 ± 0.44	3.3
8	74	25.6 ± 0.41	3.5	105	24.6 ± 0.86	3.7
9	105	29.8 ± 0.41	4.2	78	27.0 ± 0.46	4.1
10	79	32.8 ± 0.52	4.6	84	30.3 ± 0.52	4.8
11	116	36.8 ± 0.59	6.4	92	33.1 ± 0.47	4.5
12	104	41.2 ± 0.67	6.8	95	37.0 ± 0.65	6.8
13	163	45.4 ± 0.60	7.6	108	43.4 ± 0.74	7.7
14	181	50.8 ± 0.53	7.2	112	47.1 ± 0.70	7.4
15	128	54.8 ± 0.65	7.3	75	52.2 ± 0.91	7.9
16	116	56.8 ± 0.64	6.9	87	55.4 ± 0.76	7.0
17	84	60.0 ± 0.92	8.6	81	56.3 ± 0.65	5.9
18	89	58.8 ± 0.71	6.7	49	57.3 ± 0.95	6.7
19	58	59.8 ± 0.87	6.6	15	58.6 ± 1.58	5.9

TABLE 10 b.

Weight in girls at different ages from a regional point of view.

Age, years	Weight, kg.		
	Östergötland		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
7	22	22.7 ± 0.64	3.0
8	111	24.8 ± 0.36	3.8
9	93	27.2 ± 0.46	4.4
10	103	30.4 ± 0.45	4.5
11	194	33.8 ± 0.70	7.1
12	132	37.6 ± 0.53	6.1
13	89	41.6 ± 0.86	8.1
14	24	44.7 ± 1.73	8.5

Figures for the height among boys are shown in tables 7 a and 7 b, and for that among girls in tables 8 a and 8 b. The age groups before 3 years are few, so that no comparison can be made on the figures returned; they have been included since they constitute primary figures on which the normal figures given in the following pages are based. Corresponding data for weight are given in tables 9 a, 9 b, 10 a and 10 b. The figures show that Stockholm comes first both as regards height and weight, followed by Malmö; the figures for Östergötland are lowest. The differences are not great, however. Since the materials for the different age groups are fairly limited, the figures follow a somewhat irregular course. On the whole, they agree with what one would expect considering the degree of the isolate-breaking which has taken place. This must obviously have been greatest in Stockholm, which grew up from immigration from the entire country. It is probably less marked in Malmö, which no doubt attracts immigration from a more restricted region. It is only reasonable that the isolate-breaking should be least in Östergötland.

One would be most likely to expect the figures for Östergötland to be considerably below those for Malmö and Stockholm. It must however be remembered that the nutrition of elementary school children in the country is probably more satisfactory than it is for town-children in elementary schools. It is in any case possible that an environmental difference of this kind to a certain extent makes up for the isolate effect without, however, being able to neutralize it.

Comparison with earlier investigations.

It can hardly be of any great interest to compare the figures for height and weight which we have obtained, with results obtained from investigations in other countries. It can be seen at once that, just as adults show differences in height which, to a certain extent, are conditioned by racial dissimilarities but which also in some part have to do with

differences of environment, so also it must be possible to ascertain differences in weight and height during the years of growth. An analysis of these differences where one tries to find out whether they have different orders of magnitude at different ages would take one too far, even though such a comparison might mean throwing light on problems of the importance of heredity and environment respectively for height. We, however, confine ourselves to a comparison with the results obtained in investigations into Swedish material. Even so limited a presentation of the problem nonetheless gives rise to difficulties. It is not easy to determine how far the materials are comparable. It must be taken into consideration that, as has been said above, there are differences between children from different classes of society. One has to reckon with possibilities of regional differences, and finally also reckon with a general selection. It is clear that sick persons are not included in the material investigated. The selection made can vary in intensity.

The exclusion of sick persons would, of course, have no significance in itself, if diseases did not affect the height and if they affected individuals with different heights and weights to an equal extent. It is, however, to be expected that diseases would have an effect on weight, and in so far as nutrition can be thought to be of significance for the height, some influence on height may also be attributed to them. It is naturally impossible to determine more exactly what importance such a selection has. But when one compares children with good enough health to be able to go to school, a selection of this kind will probably be quite insignificant.

When dealing with the height of adults, investigations of conscripts form the basis. The material is relatively complete. In more recent years in particular, only those individuals are excluded who could not present themselves for investigation, being ill at the time. HULTKRANTZ (1927) has discussed in more detail the importance of errors of this kind.

Our material is of course mainly taken from schools. This perhaps implies a more rigid selection. Children who are

delicate and sickly may be excused from school. This source of error should tend to give somewhat higher figures during the years of growth, in proportion to the age of the conscripts, but one does not expect to find it playing any great part. The question must, after all, be one of small groups.

In a comparison, it is not only the above-mentioned selection which must be taken into consideration. It is also necessary to consider the general increase in height which has taken place in Sweden as in various other countries. DAHLBERG (1927) has pointed out that this source of error must be taken into account when the growth is to be calculated from a material composed of individuals of different ages. BACKMAN (1937) has subsequently gone deeper into this source of error, and calculated the HULTKRANTZ figure, i. e. a coefficient which makes possible a correction of material from different periods. This coefficient refers to the increase in height which can be seen in adults. One ought of course to expect a corresponding increase in height for younger individuals also.

A very interesting point is, that if the increase in height is due to factors of environment and if the above-mentioned theory of intermittent environmental factors having a temporary effect is true, then one ought to get larger differences in height among younger individuals than among adults. Readers may remember in this connection that various authors (JOHN BOYD ORE 1936, LEVINE 1939, RUSTUNG 1940) have with the help of the increased height believed themselves able to get a gauge, or at any rate an indicator towards an improved standard of living, and in that case improved nutrition in particular. This assumption is only true to a limited extent. In so far as an increase in height is due to a regrouping of hereditary factors, such an increase is obtained without the environment's needing to improve. According to DAHLBERG's theory, greater differences in height are actually to be expected in growing persons than in adults. That the differences are greater should be due to environmental factors. The difference found among adults, on the other hand, is probably due in the main to

heredity, and ought therefore to be found to a certain extent in younger individuals also. Differences in adults are, under such circumstances, not suitable as indicators of the effect of environmental changes.

TABLE 11.

Height in boys and girls in the elementary schools of Stockholm and height in conscripts at different times. (In this table the age means completed years. Seven years old means that the individual has completed his seventh year but not his eighth. Therefore the figures for the years 1938-39 do not agree with the figures in preceding tables.)

Age	(KEY) 1883	(FORSBERG) 1903	(SUNDELL) 1917	1938—39	Increase 1883—1938/39	
					abs.	in per cent
Boys in elementary schools.						
7	117	114.9	118.9	126.0	9.0	8
8	122	123.8	124.9	131.7	9.7	8
9	125	129.2	130.2	136.5	11.5	9
10	129	134.9	134.6	141.5	12.5	10
11	134	138.2	139.2	145.9	11.6	9
12	137	141.9	143.8	150.9	13.9	10
13	142	146.6	143.3	157.2	15.2	11
14	144	151.7	155.6	161.3	17.3	12
Girls in elementary schools.						
7	117	116.9	118.3	125.4	8.4	7
8	121	123.8	123.9	130.8	9.8	8
9	125	128.0	129.2	136.5	11.5	9
10	130	133.8	133.9	141.6	11.6	9
11	134	139.7	139.8	147.1	13.1	10
12	140	143.5	145.2	152.7	12.7	9
13	146	150.6	151.2	157.6	11.6	8
14	151	154.9	156.0	160.3	9.3	6
Conscripts.						
20			171.7	174.4	4.9	3
21	169.5	170.8				

TABLE 12.

Average height in secondary school children at different years of age in 1883 and 1938-39. The figures for the year 1883 are taken from KEY, 1884. (In this table the age means completed years. Ten years old means that the individual has completed his tenth year but not his eleventh. Therefore the figures for the years 1938-39 do not agree with the figures in tables 3-10.)

Age	Boys				Girls			
	1883 (the whole country)	1938-39 (Sthlm and Malmö)	Increase		1883 (the whole country)	1938-39 (Sthlm and Malmö)	Increase	
			abs.	in per cent			abs.	in per cent
10	133	(145.0)	12.0	(9)	132	.	.	.
11	136	148.5	12.5	9	137	.	.	.
12	140	152.5	12.5	9	143	(156.0)	13.0	(9)
13	144	158.5	14.5	10	148	159.0	11.0	7
14	149	165.0	16.0	11	153	161.5	8.5	6
15	156	170.5	14.5	9	157	163.0	6.0	4
16	162	174.0	12.0	7	159	164.2	5.2	3
17	167	176.6	9.6	6	160	164.7	4.7	3
18	170	177.7	7.7	5	160	165.0	5.0	3

Tables 11-16 give figures for height and weight in growing individuals from different periods, taking into account whether the material comes from secondary schools or from elementary schools. The tables also show figures for the height of the conscripts. Finally, the differences have been calculated not only in absolute figures but also in per cent.

The figures for the height of boys (table 11) show that in children from elementary schools, the differences among the younger ones are far greater than those among the older ones, both absolutely and percentually. If one compares 1883 with 1938-39, the height for younger boys is seen to have increased by about 10-15 cm (8-12 per cent), while the increase for 20-21-year-olds is not quite 5 cm (3 per cent). We have only been able to make a comparison of this kind between the stature of younger and older boys. These figures

TABLE 13.

Average weights in boys and girls at different years of age in the elementary schools of Stockholm in the years 1883, 1917 and 1938—39. (In this table the age means completed years. Seven years old means that the individual has completed his seventh year but not his eighth. Therefore the figures for the years 1938—39 do not agree with the figures in Tables 3—10.)

Age	Boys						Girls					
	(KEY) 1883 ¹	(SUN- DELL) 1917	1938- 1939	Increase 1883, 1938-39			(KEY) 1883 ¹	(SUN- DELL) 1917	1938- 1939	Increase 1883, 1938-39		
				abs.	in per cent					abs.	in per cent	
7	22.5	21.9	25.2	2.7	12		22.2	21.1	24.9	2.7	12	
8	25.8	23.9	27.7	1.9	7		23.2	23.1	27.4	4.2	18	
9	26.3	26.2	30.3	4.0	15		25.5	25.3	30.8	5.3	21	
10	28.7	28.2	33.8	5.1	18		28.0	27.7	34.3	6.3	23	
11	30.6	30.7	37.0	6.4	21		30.5	30.5	38.7	8.2	27	
12	33.0	33.7	40.9	7.9	24		33.0	34.3	43.1	9.2	27	
13	36.0	36.3	46.0	10.0	28		37.7	38.6	47.9	10.2	27	
14	37.0		49.4	12.4	34		41.3	42.0	51.7	10.4	25	

agree definitely with the hypothesis put forward above, that conditions of environment have more effect on younger individuals than on adults.

We can now go on to compare the height in secondary school children 1883 with 1938—39 (table 12). The greatest difference is found in boys of 14, where it is 16 cm or 11 per cent. For girls, the greatest difference occurs at the ages of 12—13 (11—13 cm). Towards the age of 18, the difference gets less for both sexes. In other words, the figures show that boys up to 14 years, and girls up to 12—13 years, grow very much more quickly than they used to. After this point, however, growth proceeds much more slowly, so that the difference in height gets gradually less.

¹ The weights of the year 1883 include clothes, on account of which the increase is too small.

TABLE 14.

Average weights in secondary school children at different years of age in the years 1883 and 1938-39. (In this table the age means completed years. Ten years old means that the individual has completed his tenth year but not his eleventh. Therefore the figures for the years 1938-39 do not agree with the figures in tables 3-10.)

Age	Boys				Girls			
	1883 ¹ (the whole country)	1938-39 (Sthlm and Malmö)	Increase		1883 ¹ (the whole country)	1938-39 (Sthlm and Malmö)	Increase	
			abs.	in per cent			abs.	in per cent
10	30.3	36.1	5.8	19	29.4	.	.	.
11	32.2	38.2	6.0	19	31.9	.	.	.
12	34.5	41.5	7.0	20	35.9	44.5	8.6	24
13	37.6	46.4	8.8	23	39.6	47.8	8.2	21
14	42.3	52.2	9.9	23	44.8	51.7	6.9	15
15	46.8	57.1	10.3	22	48.9	54.7	5.8	12
16	52.3	62.0	9.7	19	51.6	56.8	5.2	10
17	57.6	65.0	7.4	13	54.6	58.0	3.4	6
18	61.3	66.5	5.2	8	56.3	58.7	2.4	4

A survey of the situation as to weight in elementary school children 1883 and 1938-39 is given in table 13. The position is the same as for height. At present the increase in weight gets faster and faster up to the age of 14, and at this age is over 10 kg. for both boys and girls: 25 per cent in girls of 14 and 34 per cent in boys of the same age. A comparison with the figures presented by secondary school children (table 14) shows the same thing, even if the differences are perhaps somewhat less (this is specially true of the girls). We find furthermore that the difference diminishes towards the age of 18 in the same way as for the height.

The figures support our assumption that, approximately up to puberty, we have an increased growth connected with better

¹ The weights of the year 1883 include clothes, on account of which the increase is too small.

TABLE 15.

Comparison between secondary school children and elementary school children with regard to height. (In this table the age means completed years. Ten years old means that the individual has completed his tenth year but not his eleventh. Therefore the figures for the years 1938-39 do not agree with the figures in tables 3-10.)

Age	1883 (after KEY)			1938-39		
	Secondary schools (the whole country)	Elementary schools (Sthlm)	Difference in cm.	Secondary schools (Malmö and Sthlm)	Elementary schools (Sthlm)	Difference in cm.
Boys						
10	133	129	4	145.0	141.5	3.5
11	136	134	2	148.5	145.6	2.9
12	140	137	3	152.5	150.9	1.6
13	144	142	2	158.5	157.2	1.3
14	149	144	5	165.0	161.3	3.7
Girls						
10	132	130	2	.	141.6	.
11	137	134	3	.	147.1	.
12	143	140	3	156.0	152.7	3.3
13	148	146	2	159.0	157.6	1.4
14	153	151	2	161.5	160.3	1.2

nutrition, which is followed by a slower one. It is hardly likely that this difference between past and present can be due to genetic changes in the population. It seems improbable that such a change would especially apply to a certain age. The peculiar trend of the figures should find a more satisfactory explanation in the hypothesis put forward, that environmental factors give rise to differences of a passing nature in younger individuals. If improvements of environment have a temporary effect and primarily affect growing youth, it seems reasonable to suppose that the difference found in adults is due to heredity which means that this also holds good of a small part of the difference in younger years. A number of

TABLE 16.

Comparison between secondary school children and elementary school children with regard to weight. (In this table the age means completed years. Ten years old means that the individual has completed his tenth year but not his eleventh. Therefore the figures for the years 1938—39 do not agree with the figures in tables 8—10.)

Age	1883 (after KEY)			1938—39		
	Secondary schools (the whole country)	Elementary schools (Sthlm)	Difference in cm.	Secondary schools (Malmö and Sthlm)	Elementary schools (Sthlm)	Difference in cm.
Boys						
10	30.8	28.7	1.6	36.1	33.8	2.3
11	32.2	30.6	1.6	38.2	37.0	1.2
12	34.5	33.0	1.5	41.5	40.9	0.6
13	37.6	36.0	1.6	46.4	46.0	0.4
14	42.3	37.0	5.3	52.2	49.4	2.8
Girls						
10	29.4	28.0	1.4	.	34.3	.
11	31.9	30.5	1.4	.	38.7	.
12	35.9	33.9	2.0	44.5	43.1	1.4
13	39.6	37.7	1.9	47.8	47.9	—0.1
14	44.8	41.3	3.5	51.7	51.7	0.0

reasons have earlier been put forward supporting this. In that case, it ought also to be reasonable to suppose part of the increased height in younger individuals to be conditioned by heredity, and it should be possible to use the HULTKRANTZ figure calculated by BACKMAN to correct for this increase in height in younger individuals. The difference between the stature corrected with the help of BACKMAN'S coefficient and the one observed, would then depend on environmental factors — primarily, in that case, on better nutrition. As this interpretation of the figures is only hypothetical, however, we have not considered it worth while to make calculations from these assumptions. Even if they are on the whole correct,

they can hardly as yet be regarded as sufficiently proved to justify a more exact calculation.

It is furthermore of interest to compare the differences between social classes in earlier times and now. Tables 15 and 16 give differences for several age groups between pupils of secondary and of elementary schools. It is of course only possible for us to compare a few groups. The figures indicate that the differences in height and weight are probably somewhat less in 1938—39 than earlier, which rather implies that improved environment has had a more palpable effect on the less well-to-do than on the wealthy.

Comparison between boys and girls.

The tables we have given make possible a comparison between boys and girls as they were in the past, and as they are now. The figures show that as regards weight the girls were, in earlier times lighter than the boys up to the age of 12. Both the secondary school material and that from elementary schools show that from the age of 12, girls began to weigh more than boys of the same age. At 15—16 years of age, the situation is again reversed. In 1938—39, on the other hand, the girls have a tendency to weigh as much as or more than the boys even earlier (at the age of 9—10 in the elementary school material). A reversal of the situation, so that the boys again weigh more, also occurs somewhat earlier (14—15 years). Both boys and girls have increased in weight, of course, but the girls have done so more quickly.

As regards height it can be established that in 1883 the girls were shorter than the boys up to about the ages of 9—10, and were then taller to about the age of 15 (elementary schools). Then the boys exceeded them again. In 1938—39, the first change about was at the ages of 10—11. The girls' height had already become less at the ages of 13—14. Both boys and girls had increased in height, but the boys had increased more, so that the girls are taller for a shorter period.

When these results are to be interpreted, it must be re-

membered that they should primarily be put down to an improvement of environment. Nutrition was more meagre earlier. According to the hypothesis we applied above, an improved environment should mean greater possibilities for a hereditary tendency to assert itself. Now, boys have the tendency to be taller than girls, and girls the tendency to be fatter than boys — at any rate in proportion to their height. The improvement in environment means that these tendencies come to the fore earlier. The girls will be taller than the boys for a shorter time; they will also be more markedly heavy than the boys nowadays, compared with the past. These processes may possibly be linked up with changes in the age at which puberty sets in. There is reason to believe that at the present time puberty sets in earlier in girls, compared with the past (according to an investigation of LENNÉR, as yet unpublished). It is possible that the same kind of change obtains for the boys too. This is difficult to decide, since there is not the same possibility of establishing the onset of puberty for boys as there is for girls; and we cannot, therefore, make a comparison on this point. But in any case it would not conflict with our figures if puberty sets in earlier for girls but still earlier for boys (which of course must in its turn depend on environmental conditions). Of course the growth in height and weight is connected with endocrine mechanisms. When we speak of factors of environment and heredity, we look at the problem from outside without going into the ways by which such factors produce effects of different kinds.

Weight in relation to height.

(Rohrer's index.)

When an idea of the relation between weight and height is required, it is of course possible to put the two measurements in relation to one another. A figure is thus obtained of how many grams correspond to each centimetre. In theory, however, it is not natural to relate a measurement of length to one which expresses volume. Indexes have there-

fore been set up to express the fatness or thinness of an individual. Such an index had already been set up by LIVI. He calculated the ratio between the cube root of the weight and the height, which means that two length measurements are compared. Livi's index is

$$\frac{100 \sqrt[3]{P}}{L},$$

where P = weight in gm and L = length in cm. Later on, ROHRER set up his index, according to which the ratio between the weight and the height raised to the 3rd power, is calculated. Rohrer's index is

$$\frac{100 P}{L^3}$$

In a sense, two volume measurements are compared. If human beings were cubical and had a specific weight of 1, the index would always be 100, and if the shape of the human body was reminiscent of a cube and one wanted to get to know divergences from the cubical form, this index would be entirely satisfactory.

It is probably of no great importance, however, if comparisons are made in one way or the other. Whatever index is used, the figures obtained will give an idea of whether an individual is more or less thin or well-nourished.

To determine which index is the best, special comparative investigations are needed, and since none such have been made, we have carried out calculations with Rohrer's index, since this is widely used nowadays. The result of the calculations is shown in Fig. 2 and Table 17; it was obtained by calculating the mean values of individual indices.

The diagram shows that, for both boys and girls, the index starts by sinking rapidly, then getting slower; after the ages 7—8 it remains fairly constant. This means that the weight increases more slowly than the height and is quite simply an expression of the fact that the chubbiness of infancy disappears. There is no especial difference between

boys and girls here. After the age of 13 the index begins to rise for the girls, while that of the boys still remains more constant. In other words, girls become fatter up to the age of 17. After this age, they seem to have a tendency towards a more constant height-weight relation, and they may possibly be suspected of a slight tendency to get thin.

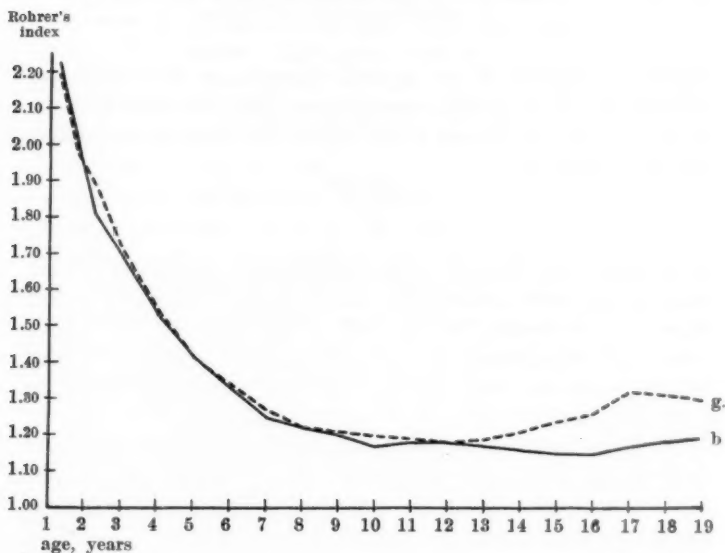


Fig. 2. Rohrer's index in different years of age for boys (whole line) and girls (dotted line) in Stockholm and Malmö.

It is interesting to use the figure from Key's investigation of 1883 for a similar calculation. Now, there is no possibility of calculating individual indices and the mean of such. We can only get an index by relating the means for weight and height to one another. Were there not a correlation between weight and height for the separate individuals, this procedure would be correct. But there is such a correlation, so that the figures obtained are somewhat inaccurate. Comparable values could, however, be obtained by carrying out correspond-

TABLE 17.

Rohrer's index (*»Index der Körperfülle«*) of boys and girls in Stockholm and Malmö at different years of age.

Age, years	Boys			Girls		
	n	$M \pm \varepsilon(M)$	σ	n	$M \pm \varepsilon(M)$	σ
1.0—1.5	30	2.25 ± 0.038	0.21	38	2.19 ± 0.030	0.18
1.6—2.0	37	2.01 ± 0.028	0.17	31	1.98 ± 0.031	0.17
2.1—2.5	40	1.81 ± 0.021	0.18	31	1.89 ± 0.025	0.14
2.6—3.5	74	1.69 ± 0.020	0.17	60	1.71 ± 0.021	0.16
3.6—4.5	110	1.58 ± 0.018	0.18	88	1.54 ± 0.018	0.12
4.6—5.5	106	1.41 ± 0.009	0.10	146	1.41 ± 0.010	0.12
5.6—6.5	151	1.38 ± 0.008	0.10	145	1.34 ± 0.011	0.13
6.6—7.5	136	1.25 ± 0.009	0.10	146	1.27 ± 0.009	0.11
7.6—8.5	188	1.22 ± 0.007	0.10	175	1.22 ± 0.008	0.11
8.6—9.5	206	1.20 ± 0.007	0.10	180	1.21 ± 0.008	0.11
9.6—10.5	237	1.17 ± 0.007	0.10	161	1.20 ± 0.009	0.12
10.6—11.5	295	1.18 ± 0.006	0.11	203	1.19 ± 0.009	0.18
11.6—12.5	334	1.18 ± 0.007	0.18	196	1.18 ± 0.010	0.14
12.6—13.5	369	1.17 ± 0.007	0.18	269	1.19 ± 0.009	0.14
13.6—14.5	334	1.16 ± 0.007	0.18	292	1.21 ± 0.008	0.14
14.6—15.5	216	1.15 ± 0.007	0.10	198	1.24 ± 0.011	0.15
15.6—16.5	195	1.15 ± 0.008	0.11	201	1.26 ± 0.009	0.13
16.6—17.5	191	1.17 ± 0.008	0.12	160	1.32 ± 0.012	0.15
17.6—18.5	121	1.18 ± 0.011	0.12	138	1.31 ± 0.012	0.15
18.6—19.5	36	1.19 ± 0.018	0.11	72	1.30 ± 0.018	0.15

ing calculations of the means on our own material. The figures are shown in Figs. 3 and 4. We shall first compare secondary school children with elementary school children in 1883. In boys it is found that the elementary school children have about the same index — i. e. the same weight in proportion to their height — as secondary school children. As the former must have received inferior nutrition, this implies that there was a greater tendency in the secondary

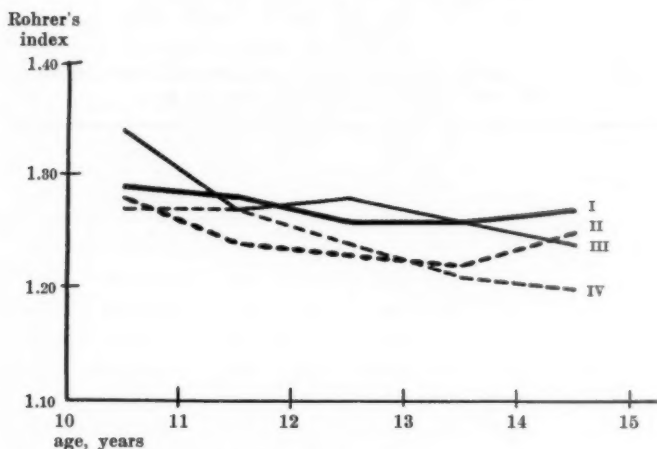


Fig. 3. Comparison between elementary school children and secondary school children with regard to Rohrer's index (1883).

- I = boys in secondary schools
- II = girls " " "
- III = boys in elementary schools
- IV = girls " " "

school children to grow than was the case among the elementary school children. This can be explained to agree with the view given, in that the secondary school children have a greater tendency to growth on account of isolate-breaking, and that they therefore become taller in proportion to their weight. Similarly, a tendency of this kind, though less marked, could be found for the girls during earlier years.

If we make a comparison with the index curve obtained from present-day material (Fig. 4), we find a difference with the same trend. In more recent times, in spite of improved nutrition, the index is lower than formerly especially for boys. The children are thinner, and thus have the tendency to increase more in height than in weight. Absolutely definitive conclusions cannot be drawn, however, since the figures are not fully comparable.

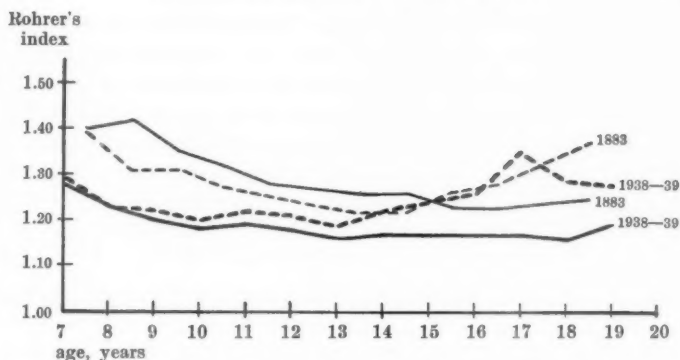


Fig. 4. Comparison between the years 1883 and 1938—39 with regard to Rohrer's index. (Whole line = boys, dotted line = girls; cp. Fig. 3.)

Frequency of nursing.

In order to investigate whether the period of nursing and the factors linked up with it have any major importance for bodily height and weight during the years of growth, attempts have been made to collect information as to the length of the nursing period. Whether breast feeding has an effect on height and weight during babyhood has not entered the question. The material for the first years of life is too small to be utilized. There is, firstly, the possibility that the early feeding has a more lasting effect; secondly we have to reckon with a certain parallelism between breast feeding and rickets and it is in particular this factor which may possibly be thought to play a part. Finally, of course, it is interesting in itself to get some kind of general idea as to the extent to which breast feeding occurs. The circumstances have of course changed as we approach the present time. The material is not large enough to permit of an analysis with regard to this, however; we must content ourselves with a very approximate survey.

It is found that the distribution shows marked changes each quarter. This may partly be due to a tendency to round

off the data submitted; it may also be that efforts were made to keep to an even quarter. In any case it is plain that the data must be extremely approximate and uncertain. A control can nevertheless be obtained by separating out girls and boys. It is not likely that breast feeding occurs to a different extent for boys and girls, and actually the materials show a very good agreement in the two sexes.

TABLE 18.
Length of the nursing period in months for boys and girls in relation to the age of the mother at the confinement.

		Stockholm		Malmö		Östergötland	
		Mother ≤ 30 years	Mother > 30 years	Mother ≤ 30 years	Mother > 30 years	Mother ≤ 30 years	Mother > 30 years
Boys	Number	938	698	735	589	316	286
	Median	6.1	6.7	5.3	6.7	7.4	8.5
	Mean	5.5 ± 0.10	6.1 ± 0.18	5.4 ± 0.16	6.2 ± 0.21	6.3 ± 0.26	7.2 ± 0.28
Girls	Number	896	739	559	385	334	278
	Median	6.4	7.1	5.3	6.9	7.1	8.5
	Mean	5.8 ± 0.11	6.4 ± 0.12	5.4 ± 0.15	6.1 ± 0.19	6.8 ± 0.20	6.8 ± 0.22
Boys and girls	Number	1834	1437	1294	974	650	564
	Median	6.2	6.9	5.3	6.7	7.3	8.5
	Mean	5.7 ± 0.07	6.2 ± 0.10	5.4 ± 0.11	6.1 ± 0.14	6.3 ± 0.16	7.0 ± 0.18

Table 18 shows figures giving the mean for nursing periods and also the medians, i. e. figures that show the length of time for which half the number at most had been breast-fed. The other half had thus received the breast for a longer period.

The figures show that in Östergötland breast-feeding went on for a great deal of the first year throughout. Stockholm and Malmö show lower medians, the figure for Malmö being apparently lower. We have furthermore distinguished between mothers under and over 30. There is an all-pervading tend-

ency for the older mothers to give their children the breast over a longer period.

The figures indicate that, above all in towns, weaning starts early to a comparatively large extent. Regardless of this, no diminution of height and weight results for the town children, as has been shown above. This alone implies that the suckling has no very permanent effect on growth.

An investigation has also been carried out into weight and height at different nursing periods. The material has been grouped according to whether the periods were longer than or shorter than 5 months respectively. No figures making comparison possible are available until after the age of 3. But the material is small. Nevertheless, the figures at our disposal show no effect from the length of the nursing period. Nowhere do we get any distinct difference. We cannot exclude the possibility of establishing a slight difference in a larger material than that we have. The data are incomplete and the material too restricted to allow of a more definite statement. As the result was negative, we consider it unnecessary to publish figures.

Weight and height in relation to the age of the mother.

It is possible to imagine several ways in which the age of the mother might be of importance for the speed with which growth progresses. Among the children of younger mothers, comparatively many of the first-born were not altogether full term, and weighed rather less than normal at birth. We have already shown that breast-feeding among older mothers is rather more satisfactory than among younger ones. Older mothers can be expected to look after the children rather better, and to have rather more experience etc.

As, however, the nursing period could not in itself be shown to have any importance, it seems less likely that a connection with the age of the mother could be shown, even if several factors which might set up a connection can be thought of here.

Actually, the result is negative. We find no difference for children with mothers under 30 compared with those with mothers over this age. The Stockholm material was large enough to allow of a division into first-born and those born later. No difference can be established between these either. We may remind readers that the most important point for the comparison is at the age of 3 and following years, and that we are dealing with small materials. We can therefore only state that the age has no very striking effect. We refrain from publishing tables on account of the negative results.

Height and weight with different lengths of pregnancy.

It has been mentioned already that the period of pregnancy can be expected to vary for first-born children and

TABLE 19.

Height at birth of boys and girls to mothers with different lengths of pregnancy.

Length of pregnancy, number of days	Time of birth								
	Autumn			Spring			Autumn+spring		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
Boys									
<271	21	49.2 ± 0.71	3.3	21	47.7 ± 1.03	4.7	42	48.5 ± 0.62	4.1
271—280	24	50.9 ± 0.49	2.4	34	50.7 ± 0.32	1.9	58	50.8 ± 0.27	2.1
281—290	25	51.2 ± 0.28	1.4	33	51.3 ± 0.36	2.1	58	51.2 ± 0.23	1.8
>290	12	51.0	.	25	51.6 ± 0.72	3.6	37	51.4 ± 0.49	3.0
Total	82	50.6 ± 0.26	2.4	113	50.5 ± 0.31	3.3	195	50.5 ± 0.21	2.9
Girls									
<271	12	48.1	.	11	47.3	.	23	47.7 ± 0.57	2.7
271—280	12	49.7	.	35	49.7 ± 0.33	1.9	47	49.7 ± 0.34	2.3
281—290	27	50.5 ± 0.33	1.7	23	50.7 ± 0.32	1.5	50	50.6 ± 0.23	1.6
>290	16	51.0 ± 0.45	1.8	14	49.7	.	30	50.4 ± 0.37	2.0
Total	67	50.0 ± 0.29	2.4	83	49.6 ± 0.25	2.3	150	49.8 ± 0.19	2.3

TABLE 20.

Weight at birth of boys and girls to mothers with different lengths of pregnancy.

Length of pregnancy, number of days	Time of birth								
	Autumn			Spring			Autumn+spring		
	Number	$M \pm \epsilon(M)$	σ	Number	$M \pm \epsilon(M)$	σ	Number	$M \pm \epsilon(M)$	σ
B o y s									
< 271	21	3.1 ± 0.15	0.67	21	3.0 ± 0.20	0.98	42	3.0 ± 0.12	0.81
271—280	24	3.5 ± 0.12	0.61	34	3.5 ± 0.08	0.46	58	3.5 ± 0.07	0.51
281—290	25	3.6 ± 0.07	0.33	33	3.9 ± 0.11	0.61	58	3.8 ± 0.07	0.52
> 290	12	3.7	.	25	3.7 ± 0.10	0.51	37	3.7 ± 0.07	0.45
Total	82	3.5 ± 0.06	0.55	113	3.6 ± 0.07	0.69	195	3.5 ± 0.05	0.64
G i r l s									
< 271	12	2.9	.	11	2.8	.	23	2.9 ± 0.18	0.63
271—280	12	3.4	.	35	3.3 ± 0.07	0.44	47	3.3 ± 0.09	0.59
281—290	27	3.5 ± 0.09	0.44	23	3.6 ± 0.08	0.38	50	3.5 ± 0.06	0.41
> 290	16	3.6 ± 0.10	0.39	14	3.3	.	30	3.4 ± 0.09	0.49
Total	67	3.4 ± 0.07	0.58	83	3.3 ± 0.06	0.54	150	3.4 ± 0.05	0.56

those born later, and this may conceivably have some influence on the subsequent development of the child. We have been able to get information as to the length of pregnancy in some part of the material, and also the height and weight at birth. A grouping according to the first and second half of the year and to the period of pregnancy, shows that both weight and height increase with the time pregnancy lasts, and that children born in the autumn seem to have a slight tendency to be heavier and longer than children born during the first half of the year (Tables 19 and 20). The material is little and the differences small. The interpretation which most readily presents itself is that a pregnancy with the latter part during the summer implies a better nutrition (vitamin

supply), so that the child has a greater weight than if the latter part of the pregnancy was during the winter half of the year.

Weight and age at different heights.

We have hitherto compared weight and height at different ages. For it is the age which has as a matter of course been taken to be decisive for the development of the child. When placing children in a school, one attempts to put those of the same age in the same class. What one really ought to try and do is to get children in the same class whose brains have reached the same degree of development. The material would then be more homogeneous. The children would have more equal prospects of profiting from the instruction if the degree of development in the brain could in some way be measured, and the children grouped in the class accordingly. This is impossible, of course; there is no reliable way of measuring this. For this reason children are grouped in age order, some correction being made in the light of their ability to learn. Under such circumstances, the age has come to play a dominant rôle when assessing children, and it is natural to take the age as starting-point in questions of growth also. But in respect of what has been said above, this is to a certain extent arbitrary. Another method of classifying children when brain is concerned is to do so in respect of height or in respect of weight. Since height is less dependent on environmental factors than weight, it is more interesting to classify children after height than after weight. As we know, a child can have a greater or a lesser weight depending on superior or inferior nutrition, without it being necessary for the height to be affected to any great extent. In the following pages, therefore, we content ourselves with a comparison between children of different heights as regards their weights and ages.

The result of a grouping of this kind is shown in table 21. The age varies comparatively much in the different height classes. The range of variation reaches 6—7 years at a height

TABLE 21.

Age of boys and girls in Stockholm and Malmö at different heights.

Height, cm.	Age, years					
	Boys			Girls		
	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \varepsilon (M)$	σ
76—80	13	1.8	.	22	1.3 ± 0.05	0.22
81—85	26	1.6 ± 0.07	0.34	27	1.8 ± 0.07	0.37
86—90	28	2.0 ± 0.07	0.37	25	2.2 ± 0.09	0.45
91—95	44	2.7 ± 0.07	0.47	28	2.7 ± 0.08	0.44
96—100	48	3.4 ± 0.08	0.58	41	3.5 ± 0.10	0.64
101—105	60	4.1 ± 0.10	0.74	55	4.8 ± 0.09	0.69
106—110	68	4.7 ± 0.07	0.59	59	5.0 ± 0.10	0.76
111—115	75	5.5 ± 0.08	0.65	92	5.6 ± 0.07	0.67
116—120	88	6.2 ± 0.08	0.76	87	6.2 ± 0.07	0.70
121—125	73	7.1 ± 0.12	1.1	80	7.1 ± 0.09	0.85
126—130	66	8.1 ± 0.12	0.97	84	8.2 ± 0.11	1.1
131—135	101	9.1 ± 0.12	1.2	95	9.1 ± 0.12	1.2
136—140	111	10.2 ± 0.10	1.2	89	10.1 ± 0.12	1.1
141—145	161	11.1 ± 0.10	1.2	82	11.0 ± 0.12	1.1
146—150	154	12.2 ± 0.10	1.2	102	12.0 ± 0.13	1.3
151—155	153	12.8 ± 0.09	1.1	136	13.5 ± 0.15	1.8
156—160	129	13.3 ± 0.09	1.1	213	14.5 ± 0.13	1.9
161—165	113	14.3 ± 0.11	1.2	263	15.6 ± 0.12	1.9
166—170	115	15.1 ± 0.14	1.5	165	16.5 ± 0.15	1.9
171—175	106	16.0 ± 0.15	1.5	76	17.0 ± 0.21	1.8
176—180	108	17.0 ± 0.14	1.5	15	16.6	.
181—185	57	16.8 ± 0.25	1.9	1	16.8	.
186—190	24	17.7 ± 0.38	1.8	—	—	—

of 125 cm or more. It is further of interest that the weight shows a somewhat larger range of variation at a height greater than 135 cm; this is naturally linked up with the fact that differences of nutrition can condition weight changes fairly independent of height and age (table 22). In other words,

TABLE 22.

Weight of boys and girls in Stockholm and Malmö at different heights.

Height, cm.	Weight, kg.					
	Boys			Girls		
	Number	$M \pm \epsilon (M)$	σ	Number	$M \pm \epsilon (M)$	σ
76—80	13	11.0	.	22	10.4 ± 0.15	0.72
81—85	26	12.2 ± 0.26	1.3	27	11.8 ± 0.22	1.1
86—90	28	13.0 ± 0.20	1.1	25	13.1 ± 0.25	1.2
91—95	44	14.2 ± 0.14	0.95	28	14.8 ± 0.24	1.8
96—100	48	15.7 ± 0.18	1.2	41	15.6 ± 0.24	1.5
101—105	60	17.0 ± 0.16	1.2	55	16.8 ± 0.16	1.1
106—110	68	18.1 ± 0.17	1.4	59	18.2 ± 0.18	1.4
111—115	75	20.1 ± 0.16	1.4	92	19.7 ± 0.20	2.0
116—120	88	21.7 ± 0.16	1.5	87	21.6 ± 0.20	1.9
121—125	73	23.3 ± 0.22	1.9	80	23.6 ± 0.25	2.2
126—130	66	25.8 ± 0.24	2.0	84	26.2 ± 0.24	2.2
131—135	101	28.6 ± 0.27	2.7	95	28.7 ± 0.33	3.2
136—140	111	31.6 ± 0.31	3.3	89	32.0 ± 0.41	3.9
141—145	161	34.6 ± 0.26	3.3	82	35.8 ± 0.45	4.1
146—150	154	38.8 ± 0.36	4.4	102	38.8 ± 0.46	4.6
151—155	153	41.5 ± 0.38	4.0	136	45.0 ± 0.59	6.9
156—160	129	45.2 ± 0.48	5.5	213	49.0 ± 0.45	6.5
161—165	113	49.6 ± 0.51	5.5	263	55.0 ± 0.42	6.7
166—170	115	55.4 ± 0.49	5.3	165	59.0 ± 0.54	7.0
171—175	106	60.6 ± 0.72	7.4	76	60.9 ± 0.78	6.4
176—180	108	65.6 ± 0.63	6.6	15	64.4	.
181—185	57	68.9 ± 0.83	6.3	1	66.7	.
186—190	24	72.1 ± 1.18	5.8	—	—	—

in young children the connection between height and weight is stronger than the one between height and age. In children after the age of 12 the situation is reversed, and there is a stronger connection between height and age than between weight and age.

When wishing to group children which are at the same stage of development, it is naturally reasonable to take age as the first factor. It should be possible to attribute a certain value to the physical development in doubtful cases, for example when dealing with children whose ages are on the boundaryline between two classes. The height can be taken into account in the second place, and the weight only in the third place. Actually, it is not unusual for parents and teachers more or less consciously to apply such principles in practice. It is assumed that a child who is relatively strongly built and who has a relatively large height and weight has greater chances of keeping up with the instruction than a child who is regarded as delicate.

As said here before, in reality, the ideal is not to place the children in classes according to either age, weight or length. The right way is to place them according to their intellectual development, and it is to be hoped that reliable test methods will gradually be achieved, by the help of which the degree of this can be determined. Certain children will then be saved from unnecessarily great strain from having too much expected of them, and those capable of a more rapid progress through the school will not be forced to keep with the others at a slower rate.

Standard table.

Attempts have long been made to achieve standard tables, by whose help it would be possible to determine if a child is to be regarded as normal or abnormal in respect of weight and height. This task is naturally not easy, and is in a sense insoluble, since one has to reckon with differences in material selected in various ways. There is the social difference, nor can the possibility of regional differences be disregarded. Strictly speaking therefore, a great many standard tables are needed for different regions, different social classes etc. As, however, Sweden is par excellence the country where the differences between different regions and different classes of

TABLE 23 a.

Height in boys at different years of age.

Age, years	Average height	σ	Range of variation			
			$M-3\sigma$	$M-2.5\sigma$	$M+2.5\sigma$	$M+3\sigma$
1.1—1.5	81.0	3.6	70.2	72.0	90.0	91.8
1.6—2.0	86.0	3.7	74.9	76.8	95.3	97.1
2.1—2.5	90.5	3.8	79.1	81.0	100.0	101.9
2.6—3.5	96.7	4.0	84.7	86.7	106.7	108.7
3.6—4.5	104.0	4.3	91.1	93.3	114.8	116.9
4.6—5.5	110.5	4.6	96.7	99.0	122.0	124.3
5.6—6.5	117.0	4.9	102.3	104.8	129.3	131.7
6.6—7.5	123.0	5.2	107.4	110.0	136.0	138.6
7.6—8.5	128.5	5.5	112.0	114.8	142.3	145.0
8.6—9.5	133.5	5.8	116.1	119.0	148.0	150.9
9.6—10.5	138.5	6.0	120.5	123.5	153.5	156.5
10.6—11.5	143.3	6.4	124.1	127.3	159.3	162.5
11.6—12.5	148.0	7.2	126.4	130.0	166.0	169.6
12.6—13.5	153.6	7.9	129.9	133.9	173.4	177.3
13.6—14.5	160.5	8.5	135.0	139.3	181.8	186.0
14.6—15.5	166.6	8.4	141.4	145.6	187.6	191.8
15.6—16.5	172.3	7.8	148.9	152.8	191.8	195.7
16.6—17.5	175.7	7.0	154.7	158.2	193.2	196.7
17.6—18.5	177.5	6.5	158.0	161.3	193.8	197.0
18.6—19.5	178.0	6.2	159.4	162.5	193.5	196.6
19.6—20.5	178.2	6.0	160.2	163.2	193.2	196.2

society are not very great, they can possibly be disregarded and a standard table worked out which, if not too much is demanded of it, can be applied over the entire country.

When working out a standard table of this kind, regard should really be paid to three different factors, namely age, height and weight. The question then is, if it is necessary to pay regard to age. Strictly speaking, the situation is of course that persons of different ages have different tendencies towards fat, and that, in theory, one therefore has to reckon

TABLE 23 b.

Height in girls at different years of age.

Age, years	Average height	σ	Range of variation			
			$M-3\sigma$	$M-2.5\sigma$	$M+2.5\sigma$	$M+3\sigma$
1.1—1.5	79.5	3.6	68.7	70.5	88.5	90.3
1.6—2.0	84.6	3.7	73.5	75.4	93.9	95.7
2.1—2.5	89.3	3.8	77.9	79.8	98.8	100.7
2.6—3.5	95.2	4.1	82.9	85.0	105.5	107.5
3.6—4.5	102.8	4.4	89.6	91.8	113.8	116.0
4.6—5.5	110.0	4.8	95.6	98.0	122.0	124.4
5.6—6.5	116.5	5.0	101.5	104.0	129.0	131.5
6.6—7.5	122.2	5.3	106.3	109.0	135.5	138.1
7.6—8.5	127.0	5.7	109.9	112.8	141.3	144.1
8.6—9.5	132.5	6.1	114.2	117.3	147.8	150.8
9.6—10.5	137.5	6.6	117.7	121.0	154.0	157.3
10.6—11.5	142.8	7.0	121.8	125.3	160.3	163.8
11.6—12.5	148.9	7.2	127.3	130.9	166.9	170.5
12.6—13.5	155.0	6.9	134.3	137.8	172.3	175.7
13.6—14.5	159.0	6.5	139.5	142.8	175.3	178.5
14.6—15.5	162.0	6.1	143.7	146.8	177.3	180.3
15.6—16.5	164.0	5.8	146.6	149.5	178.5	181.4
16.6—17.5	164.5	5.5	148.0	150.8	178.3	181.0
17.6—18.5	165.0	5.4	148.8	151.5	178.5	181.2
18.6—19.5	165.5	5.2	149.9	152.5	178.5	181.1
19.6—20.5	166.0	5.1	150.7	153.3	178.8	181.3

with the possibility of a younger child of a certain height being somewhat fatter or thinner than a child of the same height who is older. The calculations we made in the weight-height index show that this is especially likely in younger children before the ages of 7—8. It must however be borne in mind that, as we stated earlier, the age is not an absolute measurement of the degree of maturity, and that a child who is tall can to a certain extent be expected to be at another stage of development than a child of the same age who is

TABLE 24 a.

Weight in boys at different years of age.

Age, years	Average weight	σ	Range of variation			
			$M-3\sigma$	$M-2.5\sigma$	$M+2.5\sigma$	$M+3\sigma$
1.1—1.5	11.9	1.2	8.8	8.9	14.9	15.5
1.6—2.0	12.8	1.3	8.9	9.6	16.1	16.7
2.1—2.5	13.7	1.4	9.5	10.2	17.2	17.9
2.6—3.5	15.2	1.6	10.4	11.2	19.2	20.0
3.6—4.5	17.2	1.9	11.5	12.5	22.0	22.9
4.6—5.5	19.0	2.2	12.4	13.5	24.5	25.6
5.6—6.5	21.2	2.6	13.4	14.7	27.7	29.0
6.6—7.5	23.5	3.1	14.2	15.8	31.3	32.8
7.6—8.5	25.9	3.5	15.4	17.2	34.7	36.4
8.6—9.5	28.3	4.0	16.3	18.3	38.3	40.3
9.6—10.5	31.5	4.6	17.7	20.0	43.0	45.3
10.6—11.5	34.7	5.3	18.8	21.5	48.0	50.6
11.6—12.5	38.8	6.4	19.1	22.3	54.3	57.5
12.6—13.5	42.7	7.8	19.3	23.2	62.2	66.1
13.6—14.5	48.2	8.8	21.8	26.2	70.2	74.6
14.6—15.5	54.2	9.2	26.6	31.2	77.2	81.8
15.6—16.5	60.0	9.1	32.7	37.3	82.8	87.3
16.6—17.5	63.9	8.8	37.5	41.9	85.9	90.3
17.6—18.5	66.2	8.4	41.0	45.2	87.2	91.4
18.6—19.5	66.8	8.0	42.8	46.8	86.8	90.8
19.6—20.5	67.2	7.5	44.7	48.5	86.0	89.7

shorter. Special calculations have therefore been made to get an idea of whether a more satisfactory normal figure can be reached by taking into account age, height and weight at the same time. It has been found, however, that our material for lower ages is not sufficiently large to reveal displacements here; this on the other hand implies that the displacements one can expect are not particularly great. As well as this, normal figures must even so always have a limited value. As has been said above, regard ought actually to be paid to

TABLE 24 b.

Weight in girls at different years of age.

Age, years	Average weight	σ	Range of variation			
			$M-3\sigma$	$M-2.5\sigma$	$M+2.5\sigma$	$M+3\sigma$
1.1—1.5	11.0	1.2	7.4	8.0	14.0	14.6
1.6—2.0	12.2	1.3	8.3	9.0	15.5	16.1
2.1—2.5	13.3	1.5	8.8	9.6	17.1	17.8
2.6—3.5	14.7	1.7	9.6	10.5	19.0	19.8
3.6—4.5	16.6	2.0	10.6	11.6	21.6	22.6
4.6—5.5	18.8	2.3	11.9	13.1	24.6	25.7
5.6—6.5	20.9	2.7	12.8	14.2	27.7	29.0
6.6—7.5	23.0	3.3	13.1	14.8	31.3	32.9
7.6—8.5	25.1	3.7	14.0	15.9	34.4	36.2
8.6—9.5	28.2	4.3	15.3	17.5	39.0	41.1
9.6—10.5	31.2	4.9	16.5	19.0	43.5	45.9
10.6—11.5	34.8	5.8	17.4	20.3	49.3	52.2
11.6—12.5	39.3	6.8	18.9	22.3	56.3	59.7
12.6—13.5	44.3	7.6	21.5	25.3	63.3	67.1
13.6—14.5	49.2	7.7	26.1	30.0	68.5	72.3
14.6—15.5	53.5	7.5	31.0	34.3	72.3	76.0
15.6—16.5	56.0	7.3	34.1	37.8	74.3	77.9
16.6—17.5	57.6	7.0	36.6	40.1	75.1	78.6
17.6—18.5	58.5	6.7	38.4	41.8	75.3	78.6
18.6—19.5	59.0	6.4	39.8	43.0	75.0	78.2
19.6—20.5	59.4	6.1	41.1	44.2	74.7	77.7

regional and social differences also. The limit for over- and underweight which can be obtained is not quite exact. For an approximative orientation, it is enough merely to investigate whether the child in question can be considered to have a normal weight in relation to its height.

Figures are given in tables 23 a, 23 b, 24 a and 24 b for height and weight at different ages (see also Fig. 5, 6, 7 and 8). With the help of this table it is thus possible to investigate whether a person at any one age has normal height

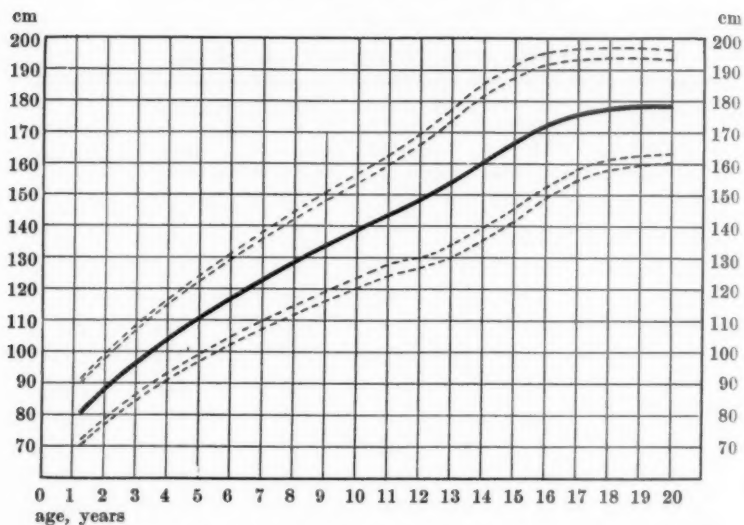


Fig. 5. Height in boys of different years of age. Whole line = means. The dotted lines delimit the spaces between $2\frac{1}{2}\sigma$ and 3σ on each side of the means.

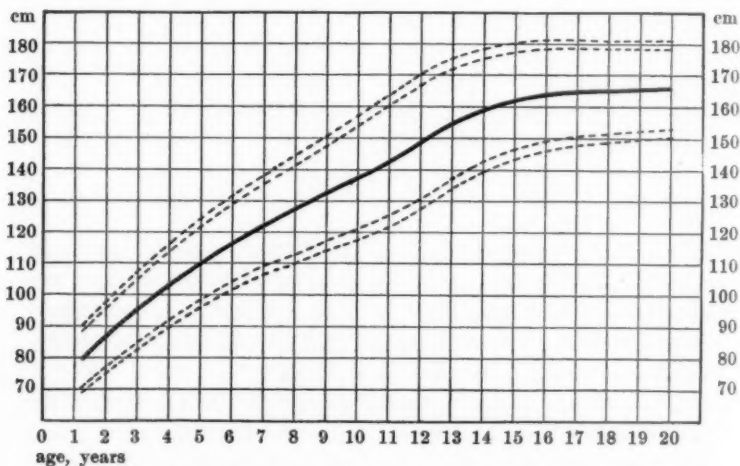


Fig. 6. Height in girls of different years of age. Whole line = means. The dotted lines delimit the spaces between $2\frac{1}{2}\sigma$ and 3σ on each side of the means.

and normal weight. These figures can be said to constitute normal figures obtained from making all our material into one, and the figures being smoothed by calculation of successive divergences. The table cannot, however, be used to

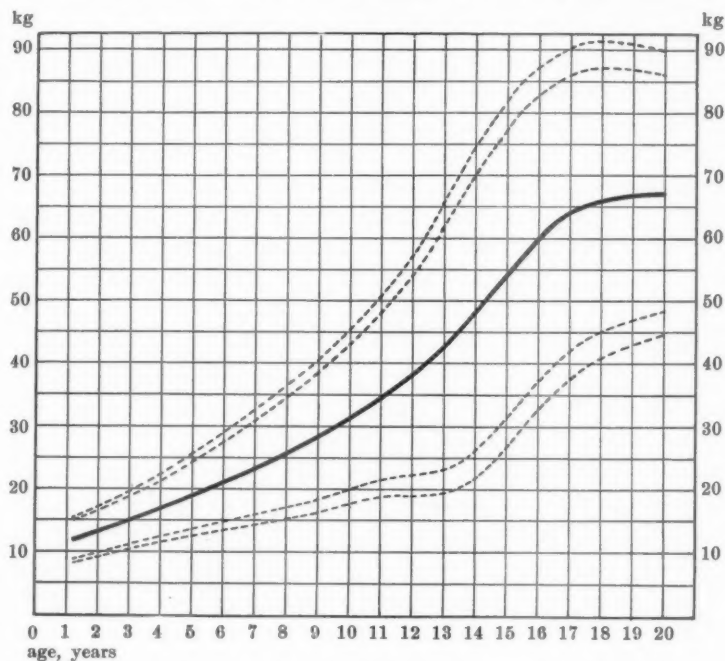


Fig. 7. Weight in boys of different years of age. Whole line = means. The dotted lines delimit the spaces between $2\frac{1}{2}\sigma$ and 3σ on each side of the means.

determine whether an individual is under or over weight. He may have the normal length for his age, but diverge positively so that he tends to be almost too tall, and he may at the same time have a normal weight for his age but tend to be too light. This implies that his height does not correspond to his weight.

To determine whether an individual is of normal weight

in relation to his height, tables 25 a and 25 b might suitably be used; from this it can quite simply be read off whether the child has harmonious weight — i. e. the weight calculated to answer to his height (see also Fig. 9 and 10). That is to say, this table has been calculated solely from data as to

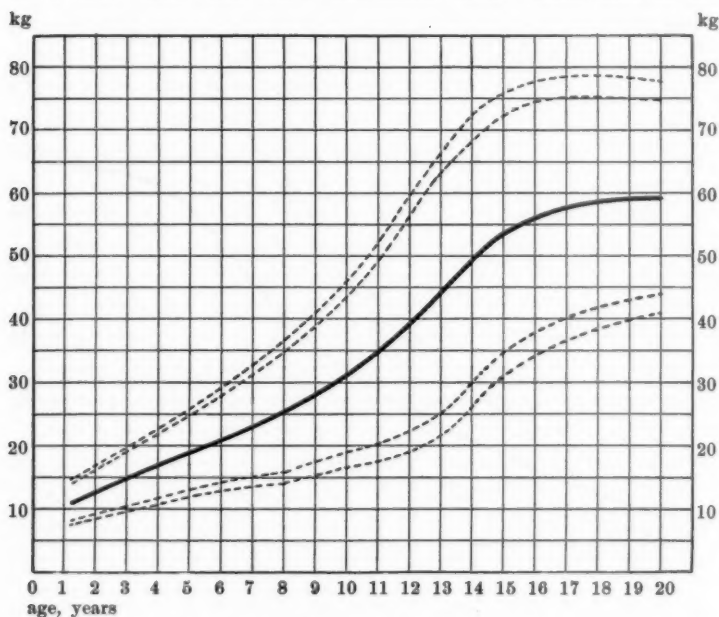


Fig. 8. Weight in girls of different years of age. Whole line = means. The dotted lines delimit the spaces between $2\frac{1}{2}\sigma$ and 3σ on each side of the means.

height and weight, leaving age out of account. In theory, it would, as has been stated, be more satisfactory to consider the age also, but in practice this is not necessary. The table can probably be looked upon as fully answering in practical use. When using it, however, one must take into account that a child of a certain height can be abnormally thin or abnormally fat for different reasons. Extreme fat may be due to over-feeding and to the fact that the child eats too much.

The cause may also be abnormal metabolism, which sets up an enormous appetite. Here there is naturally no sharp boundary-line, and in individual cases it is of course impossible ever to reach a definite opinion on the evidence of weight and height alone. If the weight is large for the height, special investigations therefore must be made to find whether there are any indications of endocrine disturbance or the like; in so doing one should also try to discover whether those responsible for the upbringing of the child were over-zealous in feeding it.

If a child displays abnormally low weight, this may be attributed to three different causes. 1. Poor nutrition. 2. The child has an abnormal tendency to thinness, without it being possible to see any disease behind this. 3. The child suffers from some disease which sets up poor nutrition. In such cases, too, it is impossible to reach any definite conclusions from height and weight alone. Special investigations must be made, and the facts of the case gone into in more detail. If the child had previously been quite well-covered but had become thin, there is special reason for suspecting a disease. If the child has been comparatively light for a long time, this may be due to under-nourishment, but the cause may also be a hereditary tendency to be thin; this latter does not call for adjustment.

When dealing with both over- and under-weight then, more thorough investigations must be made before steps are taken. In practice, therefore, normal figures are only of importance to mark off groups of individuals who ought to receive special attention.

In questions of so-called normal distribution of qualities, it is customary to reckon with a range of variation of three times the standard deviation. For one can presuppose that persons in a population are exposed by hazard to favourable and unfavourable factors; this applies to both hereditary and environmental factors. The one individual is quite by chance exposed to preponderatingly favourable or preponderatingly unfavourable factors, and in extreme cases, when only favour-

TABLE 25 a.

Weight in boys at different heights.

Height, cm.	Average weight	σ	Range of variation			
			$M-3\sigma$	$M-2.5\sigma$	$M+2.5\sigma$	$M+3\sigma$
76.5—78.4	11.0	0.7	8.9	9.3	12.8	13.1
78.5—80.4	11.4	0.7	9.3	9.7	13.2	13.5
80.5—82.4	11.8	0.8	9.4	9.8	13.8	14.2
82.5—84.4	12.1	0.8	9.7	10.1	14.1	14.5
84.5—86.4	12.5	0.9	9.8	10.3	14.8	15.2
86.5—88.4	12.9	0.9	10.2	10.7	15.2	15.6
88.5—90.4	13.4	0.9	10.7	11.2	15.7	16.1
90.5—92.4	13.8	1.0	10.8	11.3	16.3	16.8
92.5—94.4	14.3	1.0	11.3	11.8	16.8	17.3
94.5—96.4	14.8	1.1	11.5	12.1	17.6	18.1
96.5—98.4	15.3	1.1	12.0	12.6	18.1	18.6
98.5—100.4	15.8	1.1	12.5	13.1	18.6	19.1
100.5—102.4	16.4	1.2	12.8	13.4	19.4	20.0
102.5—104.4	16.9	1.2	13.3	13.9	19.9	20.5
104.5—106.4	17.5	1.3	13.6	14.3	20.8	21.4
106.5—108.4	18.1	1.3	14.2	14.9	21.4	22.0
108.5—110.4	18.8	1.3	14.9	15.6	22.1	22.7
110.5—112.4	19.4	1.4	15.2	15.9	22.9	23.6
112.5—114.4	20.0	1.4	15.8	16.5	23.5	24.2
114.5—116.4	20.6	1.5	16.1	16.9	24.4	25.1
116.5—118.4	21.3	1.5	16.8	17.6	25.1	25.8
118.5—120.4	22.1	1.6	17.3	18.1	26.1	26.9
120.5—122.4	22.8	1.7	17.7	18.6	27.1	27.9
122.5—124.4	23.6	1.7	18.5	19.4	27.9	28.7
124.5—126.4	24.5	1.9	18.8	19.8	29.3	30.2
126.5—128.4	25.4	2.0	19.4	20.4	30.4	31.4
128.5—130.4	26.3	2.1	20.0	21.1	31.6	32.6
130.5—132.4	27.4	2.3	20.5	21.7	33.2	34.4
132.5—134.4	28.5	2.5	21.0	22.3	34.8	36.0

TABLE 25 a (continued).

Weight in boys at different heights.

Height, cm.	Average weight	σ	Range of variation			
			$M-3\sigma$	$M-2.5\sigma$	$M+2.5\sigma$	$M+3\sigma$
134.5—136.4	29.6	2.7	21.5	— 22.9	— 36.4	— 37.7
136.5—138.4	30.9	2.9	22.2	— 23.7	— 38.2	— 39.6
138.5—140.4	32.3	3.1	23.0	— 24.6	— 40.1	— 41.6
140.5—142.4	33.6	3.3	23.7	— 25.4	— 41.9	— 43.5
142.5—144.4	35.0	3.5	24.5	— 26.8	— 43.8	— 45.5
144.5—146.4	36.3	3.7	25.2	— 27.1	— 45.6	— 47.4
146.5—148.4	37.7	4.0	25.7	— 27.7	— 47.7	— 49.7
148.5—150.4	39.2	4.2	26.6	— 28.7	— 49.7	— 51.8
150.5—152.4	40.7	4.4	27.5	— 29.7	— 51.7	— 53.9
152.5—154.4	42.2	4.6	28.4	— 30.7	— 53.7	— 56.0
154.5—156.4	43.7	4.8	29.3	— 31.7	— 55.7	— 58.1
156.5—158.4	45.3	5.1	30.0	— 32.6	— 58.1	— 60.6
158.5—160.4	46.9	5.3	31.0	— 33.7	— 60.2	— 62.8
160.5—162.4	48.8	5.5	32.3	— 35.1	— 62.6	— 65.3
162.5—164.4	50.7	5.7	33.6	— 36.5	— 65.0	— 67.3
164.5—166.4	52.8	5.9	35.1	— 38.1	— 67.7	— 70.5
166.5—168.4	55.1	6.1	36.8	— 39.9	— 70.4	— 73.4
168.5—170.4	57.3	6.3	38.4	— 41.6	— 73.1	— 76.2
170.5—172.4	59.5	6.4	40.3	— 43.5	— 75.5	— 78.7
172.5—174.4	61.4	6.4	42.2	— 45.4	— 77.4	— 80.6
174.5—176.4	63.3	6.5	43.8	— 47.1	— 79.6	— 82.8
176.5—178.4	64.9	6.5	45.4	— 48.7	— 81.2	— 84.4
178.5—180.4	66.5	6.4	47.3	— 50.5	— 82.5	— 85.7
180.5—182.4	67.9	6.4	48.7	— 51.9	— 83.9	— 87.1
182.5—184.4	69.3	6.3	50.4	— 53.6	— 85.1	— 88.2
184.5—186.4	70.5	6.2	51.9	— 55.0	— 86.0	— 89.1
186.5—188.4	71.8	6.1	53.5	— 56.6	— 87.1	— 90.1
188.5—190.4	72.9	6.0	54.9	— 57.9	— 87.9	— 90.9
190.5—192.4	73.9	6.0	55.9	— 58.9	— 88.9	— 91.9

TABLE 25 b.

Weight in girls at different heights.

Height, cm.	Average weight	σ	Range of variation			
			$M-3\sigma$	$M-2.5\sigma$	$M+2.5\sigma$	$M+3\sigma$
74.5—76.4	10.0	0.7	7.9	8.3	11.8	12.1
76.5—78.4	10.4	0.7	8.3	8.7	12.2	12.5
78.5—80.4	10.8	0.8	8.4	8.8	12.9	13.2
80.5—82.4	11.2	0.8	8.8	9.2	13.2	13.6
82.5—84.4	11.7	0.9	9.0	9.5	14.0	14.4
84.5—86.4	12.1	0.9	9.4	9.9	14.4	14.8
86.5—88.4	12.6	0.9	9.9	10.4	14.9	15.3
88.5—90.4	13.0	1.0	10.0	10.5	15.5	16.0
90.5—92.4	13.5	1.0	10.5	11.0	16.0	16.5
92.5—94.4	14.0	1.1	10.7	11.3	16.8	17.3
94.5—96.4	14.5	1.1	11.2	11.8	17.3	17.8
96.5—98.4	15.0	1.1	11.7	12.3	17.8	18.3
98.5—100.4	15.6	1.2	12.0	12.6	18.6	19.2
100.5—102.4	16.1	1.2	12.5	13.1	19.1	19.7
102.5—104.4	16.7	1.3	12.8	13.5	20.0	20.6
104.5—106.4	17.3	1.3	13.4	14.1	20.6	21.2
106.5—108.4	17.9	1.4	13.7	14.4	21.4	22.1
108.5—110.4	18.5	1.4	14.3	15.0	22.0	22.7
110.5—112.4	19.1	1.5	14.6	15.4	22.9	23.6
112.5—114.4	19.8	1.5	15.3	16.1	23.6	24.3
114.5—116.4	20.5	1.6	15.7	16.5	24.5	25.3
116.5—118.4	21.2	1.7	16.1	17.0	25.5	26.3
118.5—120.4	21.9	1.8	16.5	17.4	26.4	27.3
120.5—122.4	22.7	1.9	17.0	18.0	27.5	28.4
122.5—124.4	23.6	2.0	17.6	18.6	28.6	29.6
124.5—126.4	24.5	2.1	18.2	19.3	29.8	30.8
126.5—128.4	25.4	2.3	18.5	19.7	31.2	32.3
128.5—130.4	26.4	2.4	19.2	20.4	32.4	33.6
130.5—132.4	27.5	2.6	19.7	21.0	34.0	35.3
132.5—134.4	28.7	2.8	20.3	21.7	35.7	37.1

TABLE 25 b (continued).
Weight in girls at different heights.

Height, cm.	Average weight	σ	Range of variation			
			$M-3\sigma$	$M-2.5\sigma$	$M+2.5\sigma$	$M+3\sigma$
134.5—136.4	29.9	3.0	20.9	— 22.4	— 37.4	— 38.9
136.5—138.4	31.1	3.2	21.5	— 23.1	— 39.1	— 40.7
138.5—140.4	32.4	3.4	22.2	— 23.9	— 40.9	— 42.6
140.5—142.4	33.8	3.7	22.7	— 24.6	— 43.1	— 44.9
142.5—144.4	35.2	4.0	23.2	— 25.2	— 45.2	— 47.2
144.5—146.4	36.7	4.4	23.5	— 25.7	— 47.7	— 49.9
146.5—148.4	38.3	4.9	23.6	— 26.1	— 50.6	— 53.0
148.5—150.4	40.1	5.4	23.9	— 26.6	— 53.6	— 56.3
150.5—152.4	42.1	5.8	24.7	— 27.6	— 56.6	— 59.5
152.5—154.4	44.2	6.1	25.9	— 29.0	— 59.5	— 62.5
154.5—156.4	46.4	6.3	27.5	— 30.7	— 62.2	— 65.3
156.5—158.4	48.7	6.5	29.2	— 32.5	— 65.0	— 68.2
158.5—160.4	51.0	6.6	31.2	— 34.5	— 67.5	— 70.8
160.5—162.4	53.2	6.7	33.1	— 36.5	— 70.0	— 73.3
162.5—164.4	55.2	6.7	35.1	— 38.5	— 72.0	— 75.3
164.5—166.4	56.9	6.8	36.5	— 39.9	— 73.9	— 77.3
166.5—168.4	58.4	6.7	38.3	— 41.7	— 75.2	— 78.5
168.5—170.4	59.8	6.7	39.7	— 43.1	— 76.6	— 79.9
170.5—172.4	61.1	6.7	41.0	— 44.4	— 77.9	— 81.2
172.5—174.4	62.3	6.6	42.5	— 45.8	— 78.8	— 82.1
174.5—176.4	63.4	6.6	43.6	— 46.9	— 79.9	— 83.2
176.5—178.4	64.4	6.5	44.9	— 48.2	— 80.7	— 83.9

able or only unfavourable factors are found, those limits are reached which are calculated with the help of $\pm 3\sigma$. A person who lies outside these limits is abnormal; this means that his nature is conditioned by special factors which do not affect normal persons. A person may, on account of normally acting hereditary and environmental factors, happen to be of extremely small stature; if, however, he lies outside the calculated range

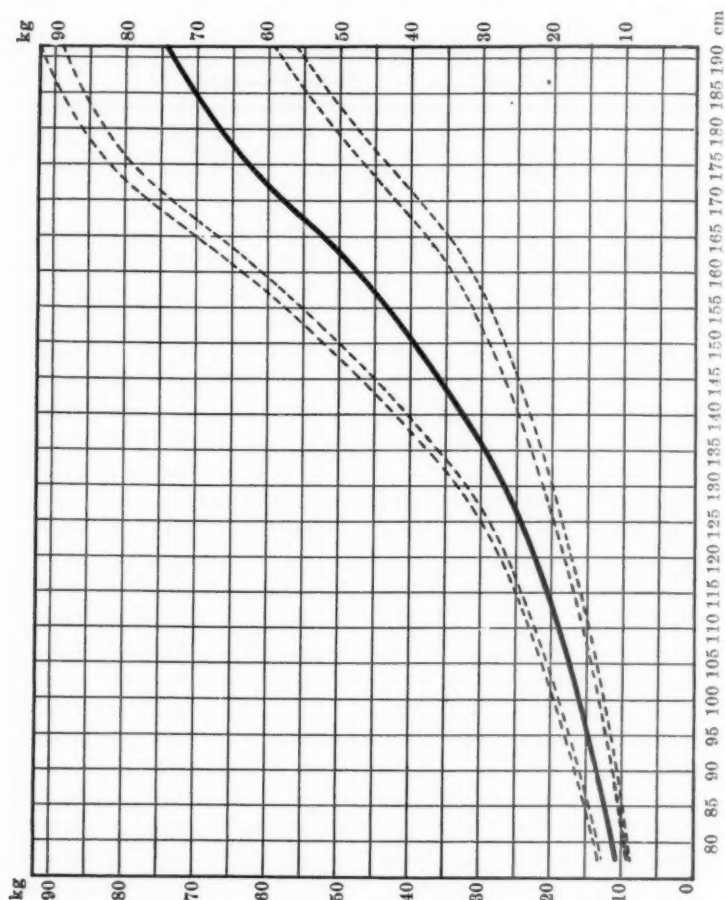


Fig. 9. Weight in boys of different heights. Whole line = means. The dotted lines delimit the spaces between $2\frac{1}{2}\sigma$ and 3σ on each side of the means.

of variation, this means that his height is affected by some altogether special factor which is not included in the random interplay of those one has to reckon with for normal individuals. This factor may be connected with a disease (e.g.

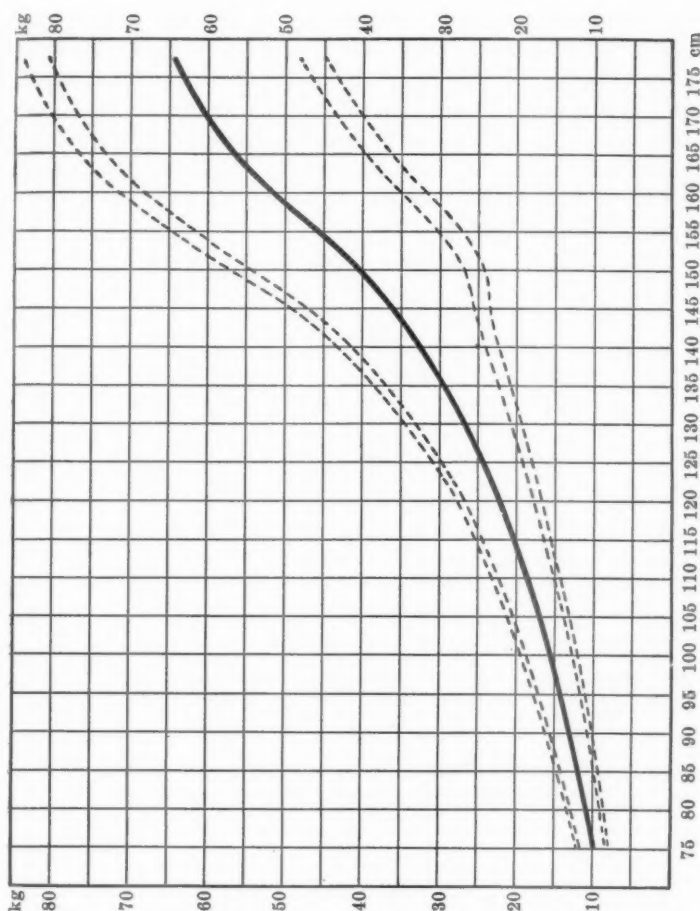


Fig. 10. Weight in girls of different heights. Whole line = means. The dotted lines delimit the spaces between $2\frac{1}{2}\sigma$ and 3σ on each side of the means.

kyphosis), but may also be one which as a rule is not classified as such (e. g. certain forms of dwarfism).

In reality, the two conceptions, normal and abnormal, are

not synonymous with the conceptions of healthy and ill, even though it is possible to use them in many cases as synonyms without being misunderstood (Cf. DAHLBERG 1940). A person who comes within the normal range of variation may very well exhibit symptoms of a disease, and as a matter of fact no-one expects to be able to mark off in figures for weight and height those individuals who to some extent are influenced by some disease.

The distinctions we have sketched may appear self-evident, but actually there is a tendency to overestimate the normal figures obtained by statistical calculations. We have therefore considered it proper to discuss the question briefly. With regard to the viewpoints mentioned, we have thought it appropriate not to set a definite limit for the normal variation and for over- and under-weight. In our standard table we give two limits for normal weight. Persons in the boundary zone should be regarded with a certain suspicion and should if possible be submitted to special investigation. Those outside the extreme limits should under all circumstances be submitted to a special investigation. The two limits express different degrees of probability of a disease in the individual in question. The probability is greatest outside the limits given; in the doubtful zone the probability is less. It is as a matter of fact obvious that there is a possibility of diseases in individuals within the whole range of variation, and it is not possible to obtain a pointer for what one is to do from height and weight alone.

Summary.

The aim of the present investigation is, firstly, to obtain standard tables of height and weight for practical use and, secondly, to try to analyse changes and differences in height and weight in the light of some hypothetical views formerly presented by one of the authors, e. g. that environmental factors influence above all the rate of growth in younger ages

but have less influence on the final results and that an increase in height may be due to the breaking up of isolates.

1. Boys and girls have been measured in the town of Stockholm (4379 children) and the town of Malmö (2662 children). School children from country schools in the county of Östergötland (1400 children) have also been measured. The measurements have been made on children from birth up to the age of 19 years during 1938—39.

2. By comparing boys and girls from different social classes (children from elementary schools and children from secondary schools) it has been found that there is a difference in height of about 3 cm. for boys and a corresponding difference for girls (although the number of girls is rather small). No appreciable difference in weight has been found. This may be due to the upper classes representing larger isolates. Environmental factors should cause differences in weight too.

3. A comparison between the figures for the children from the different regions shows small differences. Stockholm comes first both as regards height and weight and is followed by Malmö. The figures for Östergötland are the lowest. This is what should be expected from the size of the isolates, Stockholm being made up of larger and Östergötland of smaller isolates. The children in Östergötland probably have better nutrition, and if environmental factors were decisive, one should expect children from the country to be larger than children from the towns.

4. Large differences are found with regard to earlier investigations in Sweden, above all the one by KEY (1883). The differences in height between the children in the present material and in the older one increase up to the age of about 15 years, where the differences for boys are more than 15 cm. For girls the greatest difference occurs at the age of 12—13 years and is 11—13 cm. After these ages the differences get less for both sexes. For boys at 21 years of age the difference is only 5 cm. There are corresponding differences in weight of about 10 kg. for both boys at the age of 15 years and

girls at the age of 12—13 years. Then the differences in weight decrease. The cause of this peculiar trend is possibly that because of better environment both boys and girls grow more rapidly up to about 15 years of age but then grow more slowly. The difference left at grown-up age may be due in part to hereditary differences, caused by the breaking up of isolates on account of industrialisation, better communications and the movement into towns. This process results in an increase of heterozygoty, and if genes for great height are dominant, the result must be an increase in height.

5. A comparison between boys and girls shows slight differences between present time and 1883. The differences may be described so, that boys as well as girls increase in height but the boys more than the girls and therefore the girls at present are taller for a slightly shorter period during puberty than the boys. Figures are also given for height in relation to weight according to Rohrer's index. This index now is a little lower than formerly, which signifies that the height has increased more than the weight at the present time in comparison with 1883.

6. Some information has been gained about the nursing period. On the whole this period is longer in the country than in the towns and a little longer for mothers above 30 years of age than for younger mothers. No correlation could be shown between the nursing period and the height and weight after one year of age. Neither could a correlation be shown between the age of the mother and the height and weight of the child. However, figures were found to indicate, that children born in the autumn have somewhat greater height and weight at birth than children born in spring.

7. Figures are given for the variation in age at different heights and the variation in weight at different heights.

8. With the help of the measurements obtained standard tables are given for height and weight at different ages (Tables 23 a, 23 b, 24 a and 24 b) and for weight at different heights (Tables 25 a and 25 b).

Literature.

- BACKMAN, G.: *Acta Univ. Latviensis*, 12, 1925. — — —: *Kungl. Vet. Akad. Handl. Ser. III*, 14, n:r 1, 1934. — — —: *Kungl. Fysiografiska Sällsk. i Lund Förh.* 7, n:r 14, 1937. — BALDWIN, B. T.: *Am. J. Phys. Anthropol.* 8, p. 1, 1925. — BOWDITCH: *Eighth Annual Report of the State Board of Health of Mass. Boston*, 1877. — CAMERER, SEN.: *Jahrb. f. Kinderheilk.* 36, p. 249, 1893; 18, p. 254, 1882; 53, p. 389, 1901. — CAMERER, JUN.: *Verh. d. deutsch. Ges. f. Kinderheilk.* p. 1, 1899. — — —: *Verh. d. deutsch. Ges. f. Kinderheilk.* p. 152, 1905. — — —: I Pfaundler-Schlossman, *Handbuch der Kinderheilk.*, II uppl. 1910. — DAFFNER: *Das Wachstum des Menschen*, II uppl. Leipzig, 1902. — DAHLBERG, G.: Recension av J. V. Hultkrantz, *Svenska Dagbladet*, Stockholm 24/11 1927. — — —: *Zeitschr. f. Morphologie u. Anthropologie*, 29, p. 288, 1931. — — —: *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh*, Session 1937—1938. Vol. LVIII, Part II (No. 15). — — —: *Statistical Methods for Medical and Biological Students*. London, 1940. — — —: *Proceedings of the Seventh International Genetical Congress*, Edinburgh, August 1939. Cambridge, 1941. — DAHLBERG, G. & WAHLUND, S.: *The Race Biology of the Swedish Lapps*, Part II, Uppsala, 1941. — DIKANSKI: *Über den Einfluss der sozialen Lage auf die Körpermasse von Schulkindern*. Inaug. Diss. München, 1914. — DOVERTIE: *Hygiea*, 57, p. 254, 1895. — DUMOUTET: *Arch. med. enf.* 24, p. 352, 1921. — EMERSON: *Nutrition and Growth in Children*. New York, 1922. — FORSSBERG: *Hygiea*, 75, p. 295, 1903. — HJÄRNE: *Acta Pæd.*, 1, p. 324, 1921. — HULTKRANTZ: *Nova Acta Soc. Scient.*, Uppsala, Vol. extra ord., 1927. — HÖJER: *Acta Pæd.*, 5, p. 59, 1925. — KEY: *Bilaga E till Läroverkskommitténs betänkande*, Stockholm, 1885. — KJERRULF: *Härskriden 1914—19 haft någon inverkan på Stockholms folkskolebarns kroppsliga utveckling?* Akad. avh. Stockholm, 1920. — — —: *Svenska Läkartid.*, p. 1125, 1924. — — —: *Svenska Läkartid.* 24, 323, 1927. — KORAEN: *Hyg. Tidskr.* 10, p. 125, 1917. — LEVINE: *Growth* 3, p. 53, 1939. — — —: *Nutrition Abstracts and Reviews*, 9, No. 2. — LJUNGREN: *Nord. Hyg. Tidskr.* 6, p. 241, 1925. — MALLING-HANSEN: 8:e internat. Kongr. f. inv. med., Köpenhamn, 1884. — MARTIN: *Anthropolog. Anz.*, 1, p. 76, 1924. — NIKOLAJEW: *Cit. Sundal* — NIGGI-HÜRLIMANN: *Arch. d. Julius Klaus-Stiftg. f. Vererbungsforsch.* 5, p. 1, 1930. — NORINDER: *Hygiea*, 69, 1199, 1907. — NYLIN: *Acta med. scand. suppl.*, 29, 1929. — ÖRR, J. B.: *Food, health and income*. London, 1936. — PAGLIANI: *Arch. per anthropol.* 6, 1876. — PETERSSON: *Upsala Läk. Fören. förh.* 18, No. 1, 1882—83. — V. PFAUNDLER: *Körpermassstudien an Kindern*. Springer, Berlin, 1916. — — —: *Ztschr. f. Kinderheilk.*, 29, p. 217, 1921. — V. PIRQUET: *Ztschr. f. Kinderheilk.*, 6, p. 253, 1913. — — —: *Ztschr. f. Kinderheilk.*, 36, p. 63, 1923. — QUETELET: *Sur l'homme et Anthropométrie*. Brüssel, 1870. — RANKE: *Cit. Sundal*. — RIEDEL: *Inaug. Diss.*, München, 1913. — RIETZ:

Arch. f. Anthropol., 1, 1903. — ROBERTSON: Growth and Development in Abt's Paediatrics, Phila. & Lond. 1923. — RUOTSALAINEN: Acta Pæd. 21, p. 308, 1937. — —: Ibid. 23, p. 315, 1939. — —: Ztschr. f. Kinderheilk. 60, p. 648, 1939. — —: Acta Pæd. 27, p. 437, 1940. — RUSTUNG, E.: Kostholdsstudier. Oslo, 1940. — SAMOSCH: Med. Klin. 3, p. 616, 1907. — SAK: Cit. Schiötz. — SCHIÖTZ: Med. Rev. 24, p. 673, 1917. — —: Nord. Hyg. Tidskr. 1, p. 289, 1920. — —: Ref. Nord. Hyg. Tidskr. 5, p. 57, 1924. — —: Sv. Läkartidn. 27, p. 776, 1930. — —: Norsk Mag. f. lægevidensk. 1932. — SCHIÖTZ & BERGHOFF: Nord. Hyg. Tidskr. 4, p. 1, 1923. — SCHLESINGER: Das Wachstum der Kinder. Berlin, 1926. — SCHMID-MONNARD: Jahrb. f. Kinderheilk. 40, p. 84, 1895. — SKIBINSKI: Das Körpergewicht von Münchener Schulkindern. — Inaug. Diss. München, 1914. — STEENHOFF: Hygiea. 62, p. 145, 1900. — SUNDAL: Nord. Med. Tidskr., 3, p. 754, 1931. — SUNDELL: Hyg. Tidskr., 10, p. 25, 1917. — V. SYDOW, G.: Acta Pæd. 28, p. 8, 1940. — TUXFORD & GLEGG: Brit. Med. J. 1, p. 1423, 1911. — TÖRNELL: Nord. Hyg. Tidskr. 1, p. 6, 1920. — VAHL: 8:e internat. kongr. f. inv. med. förh., p. 120, 1894. — WOODBURY: Am. J. Phys. Anthropol. 5, p. 5, 1922. — VARIOT & CHAUMET: Bull. et Mém. Soc. Anthropol. 7, 1906. — WRETTLIND: Eira, p. 745, 1878.

Das Wachstum der Körperlänge beim weiblichen Geschlecht.

Von

RUNE GRUBB.

Eins der Probleme, die in der ganzen Welt mit dem lebhaftesten Interesse studiert werden, ist dasjenige, welches das Wachstum betrifft, sowohl in seinen pathologischen wie normalen Formen. Diesem Problem geht man von wechselnden Ausgangspunkten und mit vielen Methoden zu Leibe. Eine von ihnen besteht darin, das Material statistisch-mathematisch zu behandeln, um die formale Seite der Sache zu ermitteln und die verschiedenen Wachstumserscheinungen auf eine allgemeine mathematische Formel oder eine Quotenreihe zurückzuführen. G. BACKMAN hat eine Formel abgeleitet, die sich auf eine einfache biologische Annahme oder darauf gründen lässt, dass — wenn man die maximale Geschwindigkeit und die zugehörige Zeit als Masseinheiten verwendet — der Logarithmus der Geschwindigkeit negativ proportional dem Quadrat des Logarithmus der Zeit ist. Ausserdem hat es sich gezeigt, dass die Formel im einzelnen das Wachstum aller untersuchten Objekte wiedergeben kann. Bereits im Jahre 1925 hatte BACKMAN auf Grundlage einer gewissen Anzahl von für ihn damals erreichbaren Beobachtungsreihen durchschnittliche Quotenreihen für Knaben und Mädchen zwischen 1 und 20 Jahren berechnet. In den Jahren 1934 und 1939 wiederum untersuchte BACKMAN das Grössenwachstum des Mannes und hob in diesem Zusammenhang hervor, es sei wünschenswert, dass die Quotenreihen für Mädchen auf ein viel umfangreicheres Material gegründet würde als das, was ihm in Riga 1925 zur Verfügung stand.

Das behandelte Material umfasst jetzt 247 den statistischen Reihen der fünf Erdteile entnommene Reihen. Etwa die Hälfte dieser Zahl kommt von Deutschland. Auch die nordischen Länder (39 Reihen) und die angelsächsische Völkergruppe (28 Reihen) sind reichlich vertreten. Die in jeder einzelnen Reihe angegebene Längenziffer stützt sich bei jeder Altersgruppe auf ein Material, das von etwa zehn bis zu einigen Tausend wechselt. Jedoch vermisst man in den meisten Fällen nähere Angaben über die Anzahl der gemessenen Individuen, und deshalb hat darauf keine Rücksicht genommen werden können, dass eine Reihe, die sich auf ein grösseres Material stützt, einen grösseren Einfluss auf die gemachte Totalzusammenstellung hätte gewinnen müssen. Eine jede der Reihen hat also die gleiche Bedeutung wie jede der übrigen erhalten. Die Frage, ein wie grosses Material zu einer geschlossenen Einheit zusammengeführt werden darf, ist verwickelt. Denn ein umfangreicheres Material gibt ja nicht ohne weiteres zugleich auch ein sicheres Resultat. Wenn das Wachstum innerhalb verschiedener Gruppen und Volksstämme nach wechselnden Grundsätzen geschähe, sodass Beschleunigungen in offenbar verschiedenen Altersstufen aufträten, würde man bei einer Standardreihe nur eine Verwischung und Ausgleichung des wirklichen Verlaufs der Erscheinungen erhalten. Dass irgendein solcher angenommener Wesensunterschied nicht vorhanden ist, zeigte BACKMAN schon 1925 und wies nach, dass der wesentliche Unterschied in der allgemeinen Grössenordnung, die das Ergebnis als ein Proportionalitätsfaktor beeinflusst, liegt. Gewisse Variationen zeigen sich (BACKMAN 1934), doch dürften sie verhältnismässig so unbedeutend sein, dass man eine Totalzusammenstellung wagen kann. Dass die jeweils erreichte *Körperlänge* bei den verschiedenen Volksstämmen verschieden ist, ist ja allgemein bekannt, doch bedeutet das ja nicht, dass auch das *Wachstum* verschieden sein muss.

Die Reihen umfassen die Altersstufen 0—20 Jahre. Über dem Zwanzigjahr-Strich hat man keine Angaben erhalten können. Die meisten Reihen umschliessen nur die Altersspanne

6—14 Jahre. Die Zahl der Grundreihen innerhalb jeder Jahresgruppe erhellt aus den Tabellen A (S. 72).

Wie von MARTIN und anderen genauer auseinandergesetzt wurde, ist jede einzelne Messung der Körperlänge mit einem grossen Unsicherheitsmoment behaftet. Um sich von den zufälligen Variationen zu befreien, muss man selbstverständlich versuchen, sein Material zu vermehren. Von BACKMAN wurde 1925 auf das Vorkommen systematischer Fehler hingewiesen, deren wichtigste die mangelhafte Altersangabe, die beträchtlichen Verschiedenheiten in der Tageszeit und die sekuläre Verschiebung (die besonders von HULTKRANTZ eingehender erforscht ist), sind. Deren Einfluss wird im allgemeinen nicht durch Vermehrung des Materials ausser Kraft gesetzt. Auf die mangelhafte Altersangabe komme ich später zurück. Die Ansicht scheint berechtigt, dass vergrösserte Anzahl der Reihen die Tendenz haben, die Verschiebung der Messergebnisse durch die Verschiedenheiten in der Tageszeit zu eliminieren, wenn man nur das gegenseitige Verhältnis der verschiedenen Altersgruppen zueinander betrachtet. Warum sollte in der ganzen Welt die erste Klasse zuerst am Tage gemessen werden? Auf die HULTKRANTZsche Verschiebung hat in dieser Arbeit keine Rücksicht genommen werden können; denn teils dürfte diese einer grossen Abwandlung von einem Land zum andern unterliegen, teils ist die HULTKRANTZsche Zahl nur für eine geringe Anzahl von Volksgruppen festgestellt worden.

Bei der Analyse der verschiedenen Reihen habe ich mich der BACKMANSchen Wachstumsquote bedient, d. h. der Relation $L_{t+1}/L_t = Q$, (L_t = Länge bei einem gewissen Altersjahre, L_{t+1} = Länge ein Jahr später). Bezeichnet man den Prozentsatz des Wachstums während des Jahres t mit P , d. h. $\frac{P}{100} = \frac{L_{t+1} - L_t}{L_t} = Q - 1$, so wird es klar, dass Q ein Mass für die relative Wachstumsgeschwindigkeit ist. Weitere Verfasser, die sich dieser Quotenberechnung bedient haben, sind BOROVANSKY und HNEKOVSKY 1929, MATIEGKA 1927 und STENBORG 1938. Durch die Quotenbildung wird der störende Einfluss des Proportionalitätsfaktors eliminiert.

In jeder Reihe sind diese Quoten berechnet worden, und darauf ist innerhalb jeder Jahresgruppe das arithmetische Mittel für die Quotenwerte aller Reihen berechnet worden. Die Anzahl der bestimmenden Reihen hat bei den jüngsten und ältesten Altersgruppen zwischen 5 und 30, beim Pubertätsalter zwischen 150 und 210 gewechselt. In erster Linie habe ich eine Standardquotenreihe dargestellt durch Zusammenstellung aller Reihen zu einer einzigen auf die oben angegebene Weise. Ausserdem habe ich eine Standardquotenserie für die ausgerechnet, welche als arm bezeichnet sind, und eine zweite für die als reich angegebenen. Hierzu wurde ich veranlasst durch BACKMANS Nachweis, dass die Wachstumsweise der reichen Knaben »intensiv« ist im Gegensatz zu derjenigen der armen, welche als »extensiv« bezeichnet worden ist. Seit BOWDITCHS Feststellungen wissen wir, dass die Geschwindigkeit des Wachstums während der Pubertätsperiode gesteigert ist. Mit »intensiv« bezeichnet nun BACKMAN das Wachsen, dessen Geschwindigkeit während der Pubertätsjahre und um sie herum besonders gesteigert ist, sich aber vor- und nachher schwächer zeigt; mit »extensiv« bezeichnet er das Wachsen, dessen Geschwindigkeit gleichmässiger auf sämtliche Jahre verteilt ist und während der Pubertät eine nur mässige Steigerung sowie während der der Pubertät benachbarten Jahre eine grössere Ausbreitung erfährt. Diese Einteilung scheint vielleicht mit dem früher angeführten Grundsatz, dass das Wachsen geschehe in prinzipiell gleichförmiger Weise, im Widerspruch zu stehen. Doch man möge sich eine Totalzusammenstellung machen, besonders wenn man sich ihres beschränkten Wertes bewusst ist. Ihr Wert beruht auf der Ungleichheit zwischen den Teilen, aus denen sie zusammengesetzt ist. Wie es sich mit dieser Ungleichheit verhält, wird sich später zeigen.

Die Altersklasse ist beim ursprünglichen Material auf wechselnde Art gekennzeichnet worden. 1) Nur eine ganze Zahl ist angegeben worden z. B. 7 Jahre. 2) 7—8, 8—9 u. s. w. 3) Nur eine Halbjahrzahl ist angegeben worden, z. B. 7,5. 4) 7,5—8,5 u. s. w. Diese Vielfältigkeit der Bezeichnungen

scheint zu zeigen, dass es eine schwere Aufgabe gewesen ist, mit der Bestimmung der Zeit ins Klare zu kommen. Dies liegt ja auch in der Natur der Sache, da die Messungen doch nicht an den Geburtstagen der einzelnen Individuen stattfinden. Wenn man auf die Gruppe 1) sein besonderes Augenmerk lenkt, so muss man ihr eigentlich die Altersspanne von 6,5 bis zu 7,5 Jahren zuteilen. Aber ein 7 Jahren altes Kind ist nach landläufigen Begriffen 7 volle Jahre alt, jedoch noch nicht 8 Jahre. Diese landläufige Vorstellung dürfte so tiefe Wurzeln haben, dass man vermuten kann, dass sich in der Gruppe 1) auch eine Anzahl von Reihen verbirgt, die eigentlich in die Gruppe 2) hätten aufgenommen sein müssen. Ihre Zahl lässt sich natürlich nicht einmal abschätzen. Die Arten 2) und 4) der Angaben sind da besser. Die Gruppen 1) und 4) sind zu einer mit Volljahr bezeichneten Gruppe vereinigt worden, 2) und 3) zu einer »Halbjahr« benannten. Aber in dem Verfahren, Personen zwischen 7 und 7,99 die Angabe 7,5 Jahre alt anzusetzen, liegt doch etwas Unbefriedigendes. Man macht aus einem kontinuierlichen Geschehen ein diskontinuierliches und zwar mit einem Zwischenraum von einem ganzen Jahr. Und noch weniger Berechtigung hat dies Verfahren, wenn ausserdem die Personenzahl nicht einigermaßen gross ist.

Es ist somit notwendig geworden, zunächst sechs Standardquotenserien auszurechnen, nämlich 1) Total, Volljahr, 2) Total, Halbjahr, 3) Volljahr und 4) Halbjahr für Reihen, die als arm charakterisiert sind. Einer grossen Zahl von Reihen hat man weder die Bezeichnung »reich« noch die Bezeichnung »arm« zuteilen können, und deshalb stützt sich die Totalreihe auf eine grössere Serienzahl als diejenige ist, welche zustande kommt durch Addieren der Primärreihen zu den Standardreihen von Armen und Reichen. Obengenannte Standardquotenserien wie auch die Zahl von Quoten, welche dem Wert der Standardquoten zugrundeliegen, finden sich in den untenstehenden Tabellen A.

Die Werte in dieser Tabelle sind nicht ausgeglichen. Beim Studium der Tabellen findet man in der Hauptsache den er-

Tabellen A.

Standardquotenreihen.

 Q = Standardquote. n = Anzahl urspröngl. Reihen, die jede Standardquote bestimmen.

T o t a l				A r m				R e i c h						
Jahr	Q	n	Jahr	Q	n	Jahr	Q	n	Jahr	Q	n	Jahr	Q	n
1	1,3980	13	1,5	1,1785	2	1	1,364	1	1,5	1,179	2			
2	1,1566	14	2,5	1,1443	2	2	1,135	1	2,5	1,155	3			
3	1,0984	18	3,5	1,1018	6	3	1,096	2	3,5	1,098	3			
4	1,0682	21	4,5	1,0685	11	4	1,075	2	4,5	1,059	6			
5	1,0648	25	5,5	1,0579	12	5	1,074	2	5,5	1,059	6			
6	1,0587	30	6,5	1,0496	13	6	1,088	4	6,5	1,053	9	6	1,086	1
7	1,0461	70	7,5	1,0463	37	7	1,0460	25	7,5	1,0464	14	7	1,045	4
8	1,0421	148	8,5	1,0449	44	8	1,0424	68	8,5	1,0427	23	8	1,0389	16
9	1,0399	153	9,5	1,0380	63	9	1,0393	70	9,5	1,0397	33	9	1,0340	17
10	1,0381	162	10,5	1,0411	65	10	1,0387	73	10,5	1,0418	33	10	1,0368	20
11	1,0362	169	11,5	1,0375	66	11	1,0382	73	11,5	1,0379	32	11	1,0358	23
12	1,0401	164	12,5	1,0406	67	12	1,0387	68	12,5	1,0419	34	12	1,0409	24
13	1,0392	161	13,5	1,0374	61	13	1,0408	66	13,5	1,0395	30	13	1,0365	23
14	1,0318	139	14,5	1,0317	45	14	1,0332	52	14,5	1,0319	17	14	1,0323	24
15	1,0200	65	15,5	1,0169	27	15	1,0259	9	15,5	1,0130	5	15	1,0197	20
16	1,0127	52	16,5	1,0119	19	16	1,0137	7	16,5	1,0129	3	16	1,0139	18
17	1,0081	37	17,5	1,0055	13	17	1,016	3	17,5	1,009	2	17	1,0077	13
18	1,0048	23	18,5	1,0004	5	18	1,014	1				18	1,001	4
19	1,0023	10	19,5	1,0022	5	19	1,011	1				19	1,000	3
20	1,0004											20	1,001	2

warteten, allbekannten Verlauf: Von der Geburt bis zum Alter von 20 Jahre eine ständig sinkende Wachstumsgeschwindigkeit, deren ständiges Sinken jedoch deutlich um das 12. Jahr gestört wird. Im Alter von 12 bzw. 12,5 Jahren weist diese Störung ein relatives Maximum auf. Das Wachstum scheint mit 20 Jahren noch nicht völlig abgeschlossen sein. Bei näherer Prüfung der graphischen Darstellung der Standardquotenreihen ist es sehr auffallend, dass die Halbjahrskurve

ein supernumeräres relatives Maximum aufweist, das dem Quotenwert für das Alter 10,5 entspricht. Beruht dies Maximum auf Zufall? Hierfür scheint zu sprechen, dass zwischen den beiden Maxima dort nur ein Unterschied von 2 Jahren ist und dass dieses supernumeräre Maximum dort ganz plötzlich auftritt, ohne dass ihm eine Steigerung während der nächstbenachbarten Jahre entspricht. Gegen diese Feststellungen kann der Einwand erhoben werden, dass sie die Standardreihe betreffen und keine Entsprechung in den einzelnen Reihen zu haben brauchen. Beim Ausrechnen des Standardwertes dieser Jahresklasse war es auffallend, dass die Mehrzahl der Quotenwerte »normal« waren und dass der »zu hohe« Wert darin seinen Grund hatte, dass eine Anzahl von Reihen einen Quotenwert von über 1,050 zeigte. Die Verteilung war folgendermassen:

Quotenwert	—1,020	1,021—	26—	31—	36—	41—	46—	51—	1,056—
		25	30	35	40	45	50	55	
Anzahl der Reihen	1	2	5	8	22	13	3	4	7

Es schienen stets Möglichkeiten für eine systematische Ungleichheit im Wachstum bei diesen Arten mit der hohen Quotenzahl vorhanden zu sein. Als die Reihen dieser Altersgruppe einzeln genauer geprüft wurden, stellte es sich heraus, dass die abweichenden Reihen solche mit zwei deutlichen Maxima waren, und ferner zeigte es sich, dass sie allgemein als arm oder sehr arm bezeichnet waren. Dort gab es auch Reihen, wo dieses zeitlich erste Maximum nicht gerade bei 10,5 sondern beispielsweise bei 9,5 lag.

Man kann den Einwand erheben: Warum wird dies Maximum nicht in der Standardreihe für Volljahre sichtbar? Hierauf kann man erwidern, dass das reichlichere Material (162 Reihen in Volljahr- und 65 in Halbjahrstandardreihe) leichter einzelne abweichende Werte verbirgt. Wenn das supernumeräre Maximum in verschiedenen Jahren auftritt, wie es bereits in diesem zeitigen Stadium offenbar schien, so macht auch dieser Umstand die Nivellierung eventueller Spitzen wahrscheinlich. Ferner kann vielleicht hervorgehoben werden, dass

das Jahr 11 einen verhältnismässig niedrigen Wert in der Volljahreskurve zeigt. Beim Ausrechnen des Standardwerts für das Jahr 11 zeigte es sich, dass sich eine Anzahl von Reihen um den Quotenwert 1,020 herum gruppiert; die Verteilung für das Jahr 11 war:

—1,015	16—	21—	26—	31—	36—	41—	46—	51—	56—	1,060—
	20	25	30	35	40	45	50	55	61	
	5	3	11	11	34	43	26	11	3	2

Also eine anormale Häufung unter dem Quotenwert 1,026.

Auch die meisten von diesen Serien mit niedrigem Quotenwert für das Jahr 11 zeigten ein zweifaches Maximum. Die obenerwähnten Tatsachen berechtigen zu der Ansicht, dass ein Wachstum mit zweifachen Maxima vorkommt innerhalb einer ziemlich gut definierten Gruppe, die ausgemustert werden muss, bevor man zur Bestimmung irgendeiner Standardreihe schreitet. Daher wurden 22 Reihen, unter ihnen 9 zur Halbjahresgruppe gehörige, ausgemustert. Als Richtschnur für diese Herausnahme sind, etwas willkürlich, folgende zwei Bedingungen aufgestellt worden: 1) Das supernumeräre Maximum soll zwischen 8 und 12 Jahren liegen; 2) Das supernumeräre Maximum soll von dem normalen durch wenigstens zwei Jahre geschieden sein, oder es muss der erhöhte Quotenwert während mindestens zwei Jahre vorhanden sein. Eine gewisse Rücksicht auf die quantitativen Verhältnisse ist ebenfalls genommen worden.

Von den 22 ausgemusterten sind 2 »reiche«, 1 nicht näher angegebene und 19 »arme« (gleichzeitig mit diesen wurden 8 offenbar weniger zufriedenstellende Reihen mit lauter Sprüngen entfernt, so dass die Personen z. B. zwischen 11 und 12 Jahren um einen oder mehrere cm kleiner geworden sind. Diese Reihen gründen sich entweder auf eine geringere Personenanzahl oder auf unbefriedigende Messungen).

Die Altersverteilung des supernumerären

Maximums war	8—9	9—10	10—11
Anzahl	8	12	2

Das Vorkommen eines supernumerären Maximums im Alter von 10 Jahren ist beim weiblichen Geschlecht in einzelnen Reihen nachgewiesen worden durch SPITZER und KEY, sowie STENBORG. Beim männlichen Geschlecht ist es u. a. durch BACKMAN nachgewiesen worden. Das Vorkommen dieses Maximums in ausgeprägter Weise bei den zur Beobachtung gelangten Reihen beläuft sich in meinem umfangreichen Material auf 22 von 247, also 8,8 % aller zur Untersuchung geeigneter Reihen.

Was die näheren Ursachen betrifft, so scheint aus dieser Zusammenstellung hervorzugehen, dass die Umwelt eine wesentliche Rolle spielt. Unter den 22 Reihen rühren 2 von Kindern der Nachkriegszeit, 2 von Asylen, 3 von englischen Grubengebieten, 1 von englischen Landkindern und 1 von Pionieren in Jaroslawl her. Diese Häufung der am meisten Notleidenden dürfte kaum ein Zufall sein. Dass schliesst nicht aus, dass eine Wachstumsweise mit zwei Geschwindigkeitsmaxima zwischen 8 bzw. 14 Jahren sui generis vorkommt. Unter den 22 Reihen fanden sich ja zwei reiche. Man kann ja auch behaupten, dass diese Wachstumsweise bei den ärmsten spontan auftritt, und dadurch das Umweltmoment in den Hintergrund schieben.

Hinsichtlich der eingehenden Deutung dieser Maxima wird auf BACKMAN 1934 verwiesen.

Aus diesen 22 Reihen eine Standardreihe herzustellen, dürfte verschwendete Mühe sein, da dieses supernumeräre Maximum in verschiedenen Jahren liegt, und somit die Grösse der Quotenwerte einem grossen Wechsel unterliegt. Es mag genügen, einige als Beispiel dienende Reihen anzuführen.

Die verbesserten Standardquotenreihen, die durch das Ausschiessen der obengenannten Serien erhalten sind, finden sich weiter unten in Tabellen B.

Nun zeigt die Halbjahreskurve ein nicht erwartetes supernumeräres Maximum, das bei 8,5 Jahre liegt. Das Auftreten dieses neuen Maximums scheint mir durch folgende Umstände erklärt werden zu können: Da bei 10 Jahren gelegene Maxima

Serien als Beispiele für Wachstum mit doppeltem Maximum.

HRDLICKA Asylkinder New-York			OPPENHEIMER Volksschulkinder München			Volksschulkinder Stuttgart 1917—18			LAYET		
Alter	Länge	Quote	Alter	Länge	Quote	Alter	Länge	Quote	Alter	Länge	Quote
									5,5	100	
			6,5	108,8					6,5	105	1,050
			7,5	111,9	1,028	7	113,5		7,5	111,2	1,059
8,5	113,0		8,5	116,8	1,044	8	116	1,022	8,5	118	1,061
9,5	118,7	1,050	9,5	122,0	1,045	9	120	1,084	9,5	122,3	1,086
10,5	126,7	1,067	10,5	126,5	1,087	10	127	1,058	10,5	127,5	1,048
11,5	130,4	1,029	11,5	129,0	1,020	11	130	1,024	11,5	132,5	1,089
12,5	135,7	1,041	12,5	138,6	1,074	12	136	1,046	12,5	138,0	1,042
13,5	143,1	1,055				13	143,5	1,045	13,5	144,0	1,048
14,5	149,5	1,045				14	147	1,024	14,5	149,4	1,088
									15,5	151	1,011
									16,5	154	1,020
									17,5	195	1,006

auf »zu niedrige« Quotenwerte für Jahre 8 folgen, nimmt es nicht Wunder, dass dieser Standardquotenwert in der korrigierten Reihe ein wenig nach oben verschoben worden ist. Die erste Bedingung hinsichtlich der Ausmusterung von Reihen besagt, dass ein bei 7 bis 8 Jahren gelegenes Maximum keine Ausmusterung herbeiführen wird. Dies hat seinen Grund in dem Umstand, dass die meisten Reihen erst mit dem 7. Jahre beginnen, und ich also meinen ersten Quotenwert erst für das 8. Jahr erhalte. Natürlich ist es unmöglich zu sagen, ob dieser erste Quotenwert ein relatives Maximum repräsentiert oder nicht. Es ist höchst wahrscheinlich, dass dieses Maximum bei 7 und 8 Jahre liegen kann. Als Beispiel führe ich eine Reihe von Layet an (s. o.).

Schon bei oberflächlicher Betrachtung der Standardreihen, sowohl der armen und reichen wie der totalen, geht hervor, dass die Werte der sogenannten Halbjahresreihe im allgemeinen nicht das arithmetische Mittel der beiden Volljahres-

Tabellen B.

Verbesserte Standardquotenreihen.

Q = Standardquote.

n = Anzahl ursprüngl. Reihen, die jede Standardquote bestimmen.

T o t a l							
Jahr	Q	Q :s Fehler	n	Jahr	Q	Q :s Fehler	n
1	1,8980		13	1,5	1,1785		2
2	1,1566		14	2,5	1,1443		4
3	1,0977		17	3,5	1,1013		6
4	1,0694	$\pm 0,00176$	20	4,5	1,0685	$\pm 0,00232$	11
5	1,0629	$\pm 0,00152$	23	5,5	1,0597	$\pm 0,00208$	12
6	1,0561	$\pm 0,00132$	27	6,5	1,0496	$\pm 0,00188$	13
7	1,0462	$\pm 0,00078$	65	7,5	1,0450	$\pm 0,00104$	12
8	1,0421	$\pm 0,00048$	134	8,5	1,0457	$\pm 0,00079$	38
9	1,0400	$\pm 0,00040$	139	9,5	1,0382	$\pm 0,00065$	52
10	1,0377	$\pm 0,00037$	149	10,5	1,0387	$\pm 0,00061$	54
11	1,0371	$\pm 0,00035$	156	11,5	1,0379	$\pm 0,00058$	55
12	1,0403	$\pm 0,00035$	151	12,5	1,0412	$\pm 0,00056$	56
13	1,0384	$\pm 0,00032$	148	13,5	1,0368	$\pm 0,00056$	52
14	1,0314	$\pm 0,00039$	126	14,5	1,0312	$\pm 0,00070$	38
15	1,0200	$\pm 0,00057$	65	15,5	1,0175	$\pm 0,00091$	26
16	1,0127	$\pm 0,00063$	62	16,5	1,0119	$\pm 0,00104$	19
17	1,0081	$\pm 0,00074$	37	17,5	1,0055	$\pm 0,00124$	13
18	1,0043		23	18,5	1,0008		6
19	1,0023		10	19,5	1,0022		5
20	1,0010		4	20,5	1,0020		4

A r m						R e i c h					
Jahr	Q	n	Jahr	Q	n	Jahr	Q	n	Jahr	Q	n
1			1,5								
2			2,5								
3	1,081	1	3,5								
4	1,105	1	4,5	1,0578	5						
5	1,067	2	5,5	1,0576	5						
6	1,047	2	6,5	1,0588	5	7	1,0471	2			
7	1,0465	21	7,5	1,0472	10		1,0311				
8	1,0424	55	8,5	1,0454	18	8	1,0404	13	8,5	1,0545	2
9	1,0394	57	9,5	1,0397	25	9	1,0340	15	9,5	1,0422	4
10	1,0379	60	10,5	1,0381	25	10	1,0359	18	10,5	1,0311	6
11	1,0349	61	11,5	1,0390	24	11	1,0364	20	11,5	1,0361	7
12	1,0392	56	12,5	1,0415	26	12	1,0404	22	12,5	1,0412	8
13	1,0380	54	13,5	1,0390	25	13	1,0394	22	13,5	1,0356	10
14	1,0324	40	14,5	1,0328	12	14	1,0330	22	14,5	1,0321	9
15	1,0252	10	15,5	1,0150	5	15	1,0193	20	15,5	1,0198	6
16	1,0187	7	16,5	1,0129	3	16	1,0142	17	16,5	1,0098	6
17	1,016	3	17,5	1,009	2	17	1,0078	12	17,5	1,0058	4
18	1,014	1				18	1,0017	4	18,5	1,000	1
19	1,011	1				19	1,000	2			

werte sind. In einer gemeinsamen graphischen Darstellung der Quotenwerte, sowohl für Voll- wie für Halbjahre, würde man eine Kurve mit lauter Zacken erhalten im Gegensatz zu der schönen regelmässigen Kurve, welche die Halbjahres- und Volljahresreihe für sich allein aufweist. Dass das Wachstum auf eine so fortgesetzt unregelmässige Art vor sich geht, streitet jedoch gegen alle Erfahrung. (Selbstverständlich kann eine Ungleichheit der Stärke des Wachsens in Sommer und Winter nicht die fortwährenden Haken in einer so zusammengesetzten Kurve bedingen, da die Reihen ja zu verschiedenen Zeitpunkten des Jahres aufgezeichnet sind und nicht etwa in der Weise, dass alle Halbjahresreihen beispielsweise im Herbst gemessen sind. Ferner ist ja das Intervall bei den einzelnen Reihen immer ein ganzes Jahr.) Man muss daher nach andern Erklärungen suchen. Wie früher betont war ist es recht unbefriedigend, dass man dazu gezwungen wird, das ganze zusammenhängende Geschehen für jedes ganze Jahr auf einen einzigen Punkt zu konzentrieren. Man kann die Frage aufstellen, ob es überhaupt berechtigt ist, eine Kurve auf Grund von alljährlich nur einmaligen Messungen zu ziehen. Aus einem kontinuierlichen Geschehen macht man erst ein diskontinuierliches und daraus wiederum ein kontinuierliches. Wenn man die Kurve entsprechend den Volljahrsquotenwerten zieht, meint man, aus dieser auch die Halbjahrswerte entnehmen zu können. Dass dies, wenn während dieses Jahresintervalls ein Maximum oder Minimum auftritt, falsch ist, kann man ohne weiteres verstehen.

Will man in der Abweichung der Halbjahreskurve von der Volljahreskurve etwas Systematisches suchen, so liegt das in der Tatsache, dass die Halbjahreskurve eine Volljahreskurve, die um ein halbes Jahr vorgeschoben ist, zu sein scheint. Dies zeigt sich bei allen graphischen Darstellungen, die gemäss Tabellen A und B hergestellt sind. Da die Volljahresquote die relative Geschwindigkeit angibt, womit das Wachstum während des Jahres vor sich gegangen ist, muss diese Quote um ein halbes Jahr früher als die Bestimmung der Altersquote angesetzt werden. Auch muss die Halbjahres-

quote um ein halbes Jahr verschoben werden. Daher hat diese halbjährige Verschiebung der Kurven keinen Einfluss auf den Vergleich der beiden Quotengruppen miteinander.

Da nun, wie aus der früheren Ermittlung hervorgeht, die Altersbestimmung grosse Mängel aufzuweisen scheint, liegt die Frage sehr nahe: Warum verschiebt man dann die beiden Kurven nicht um ein halbes Jahr in Richtung auf einander zu, sodass sie zusammenfallen und somit Volljahre zu Halbjahren oder, wenn man so will, Halbjahre zu Volljahren umwandelt? Die Frage, welches Alter angegeben werden soll, steht offen, doch mag es auf Volljahre bestimmt werden, da die Volljahresreihen in der überwiegenden Mehrzahl vorhanden sind. Dieses Verfahren bedeutet auch eine Verminderung der Standardreihenanzahl und somit eine praktischere Behandlung des Materials. Die nach dieser Verschiebung entstandenen Reihen finden sich in der Tabelle C.

Theoretisch kann dies Verfahren mit der mangelhaften Altersbestimmung verteidigt werden. Sollte man meinen, das sei kein genügender Grund, so möchte ich hervorheben, dass die Zahlenwerte der verschiedenen Quoten von praktischen Gesichtspunkt eine nur ganz unbedeutende Verschiebung erfahren. Für die statistische Beurteilung der Übereinstimmung der verschobenen Kurven wäre die Kenntnis von dem Fehler des Mittelwertes des Unterschiedes zwischen den Quotenwerten Jahr für Jahr von Wert. Daher ist der Fehler für den Unterschied zwischen dem Quotenwert für das Jahr n und demjenigen für das Jahr $n + 0,5$ ausgerechnet worden. Die Fehler der Standardquotenwerte sind in der Tabelle B aufgeführt. Der Fehler ist unter der Voraussetzung berechnet worden, dass die Anzahl der gemessenen Personen innerhalb einer jeden Altersgruppe zwischen den Jahren 0 und 7 sowie 14 und 20 sich auf 150 und zwischen den Jahren 8 und 13 auf 225 belaufen hat. Es ist die Annahme gemacht worden, dass sich jede Reihe auf ein Material von dieser Grösse bezieht. Da die Zahl der Messungen beispielsweise in PEISERS Reihe 27 und bei PORTER 1322 beträgt, ist dies Verfahren etwas willkürlich, jedoch hat sich in denjenigen Reihen, wo die Per-

Tabelle C.

Korrigierte, verschobene Standardquotenreihen.

 Q = Standardquote. n = Anzahl Grundreihen, welche jede Standardquote bestimmen.

Total			Arm				Reich			
Jahr	Q	n	Jahr	Q	Q 's Fehler	n	Jahr	Q	Q 's Fehler	n
1	1,8980 ¹	13								
2	1,1589	18								
3	1,0986	23								
4	1,0091	31	4	1,0573		6				
5	1,0618	35	5	1,0502		7				
6	1,0540	40	6	1,0502		7				
7	1,0458	97	7	1,0461		31				
8	1,0429	172	8	1,0431	0,0059	73	8	1,0428	0,00124	15
9	1,0395	191	9	1,0395	0,00053	82	9	1,0357	0,00106	19
10	1,0380	203	10	1,0380	0,00050	85	10	1,0347	0,00090	24
11	1,0373	211	11	1,0358	0,00048	85	11	1,0363	0,00083	27
12	1,0405	207	12	1,0403	0,00047	82	12	1,0406	0,00076	30
13	1,0881	200	13	1,0389	0,00046	79	13	1,0367	0,00070	32
14	1,0313	164	14	1,0324	0,00060	52	14	1,0316	0,00078	31
15	1,0191	92	15	1,0218	0,00123	15	15	1,0194	0,00091	26
16	1,0125	71	16	1,0134	0,00146	10	16	1,0131	0,00094	23
17	1,0075	50	17	1,0136		5	17	1,0073		16
18	1,0084	29	18	1,014		1	18	1,0014		5
19	1,0023	15	19	1,011		1	19	1,000		2
20	1,0015	8								

sonenanzahl angegeben war, die Anzahl gewöhnlich um die obengenannte Zahl herum gehalten.

Gemäss MARTIN ist der Fehler bei der Längenangabe, die ja zwischen 0,5 und etwa 1,5 Meter schwankt, für 150 Personen etwa $\pm 0,5$ cm und gemäss SPITZER für 225 Personen etwa $\pm 0,4$ cm. Der Fehler der einzelnen Quoten wird nach der

¹ Repräsentiert nur die Volljahreswerte.

Formel berechnet: $m_Q = \pm Q \cdot \sqrt{\left(\frac{m_{L_1}}{L_1}\right)^2 + \left(\frac{m_{L_2}}{L_2}\right)^2}$; wo Q = die Quote, m_Q = der Fehler der Quote. L_1 und L_2 = die Jahreslängen, die Q bestimmt haben, und m_{L_1} und m_{L_2} ihre Fehler.

Der Fehler der Standardquote wird nach der Formel erhalten: $m_{QS} = \frac{\sqrt{\sum m_Q^2}}{n}$; wo m_{QS} = Fehler der Standardquote,

m_Q = der Fehler der einzelnen Quoten und n = Anzahl der einzelnen Quoten, welche die Standardquote bestimmen.

Mit Hilfe von RITALAS Tabellen erhält man dann den Fehler für die Differenz der Standardquoten bezgl. des Jahrs n und $n + 0,5$. Das Grössenverhältnis p der Differenz zu ihrem Fehler wurde bestimmt, und in der untenstehenden Tabelle bedeutet also beispielsweise der Ausdruck $p < 3$, dass der Unterschied geringer als das dreifache des Fehlers, aber grösser als sein doppelter Wert war.

Tabelle über das Verhältnis (p) des Fehlers der Quotendifferenz für das Jahr n bzw. $n + 0,5$.

Jahr	4,5—4	5,5—5	6,5—6	7,5—7	8,5—8	9,5—9	10,5—10	11,5—11
p	< 1	< 2	< 3	< 1	< 4	< 3	< 2	< 2
Jahr	12,5—12	13,5—13	14,5—14	15,5—15	16,5—16	17,5—17		
p	< 2	< 3	< 1	< 3	< 1	< 2		

Die Tabelle sagt aus, dass man das Recht hat, nach der Verschiebung um ein halbes Jahr die Übereinstimmung zwischen den beiden Standardreihen für die Jahre n und $n + 0,5$ befriedigend zu nennen. Diese Verschiebung darf also durchaus statthaft und, zum mindestens vom praktischen Gesichtspunkt aus, als ratsam bezeichnet werden.

Nun erhebt sich die Frage, ob arme und reiche Mädchen eine greifbare Verschiedenheit in der Art ihres Wachstums aufweisen. Hinsichtlich der Knaben ist seit GALTONS Tagen festgestellt worden, dass der Unterschied zwischen der Grösse reicher und armer Knaben in der Weise wechselt, dass dieser Unterschied während der Pubertät ein deutliches Maximum

aufweist. Dass dies seine Ursache in der Ungleichheit der Art des Wachstums selbst haben muss, wurde mathematisch genauer von BACKMAN 1934 gezeigt. Die Wachstumsweise der reichen Knaben war »intensiv«, während die der armen »extensiv« war, und die verschiedenen analytischen Ausdrücke für die beiden Wachstumsarten zeigen eine während der Pubertät steigende, hernach eine wiederum fallende Tendenz.

Aus der Untersuchung des Unterschiedes zwischen der Länge armer und reicher Mädchen geht hervor, dass ein solcher offenbar insofern existiert, als die reichen in allen untersuchten Fällen und in allen Altersgruppen 1 oder mehrere cm länger sind. Eine tabellarische Angabe des Unterschiedes zwischen reichen und armen in den Fällen, wo der gleiche Verfasser sowohl eine Reihe für reiche wie eine solche für arme darbietet, findet sich nachstehend.

Tabelle über die Anzahl cm, um welche in den verschiedenen Altersstufen reiche Mädchen arme überragen.

Alter	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
SCHIÖTS, Oslo . . .		1,6	2,0	4,1	2,6	2,0	3,6	4,2	2,0					
KEY, Schweden . .			2	2	2	3	3	2	2	3				
Berlin 1921—24 . .				4,6	4,9	5,4	4,4	4,6	3,8	3,7	4,1			
REDECKER, Deutschl.			3,6	6,4	5,2	4,9	0,6	4,2						
RÖSLE-RÖMING, Deutschland . . .		5,6	8,8	6,5	6,2	5,4	3,0	4,3	4,2					
Stuttgart 1921 . . .		6	6,5	6	6	7	6	8	7,5					
FREUDENBERG, Deutschl.				5,6	3,9	4,7	5,6	6,9						
Leipzig									5,2	3,9	4,1			
RIETZ, Deutschl. . .	7,1	5,4	5,5	6,0	5,1	5,5	7,0	4,0	6,1					
RANBUSCH, Danmark		2,8	1,4	0,1	0,5	2,3	2,2	0,1	0,4					
FORSBERG, Schweden	7,7	5,6	3,0	3,4	4,5	5,5	4,9	3,8	3,3	5,1	5,9		4,8	5,8
BOWDITCH, U. S. A.			1,2	2,2	1,1	0,7	1,2	1,7	1,1					
Arithmet. Mittel.	7,4	4,7	3,8	4,2	3,8	4,2	3,8	3,9	3,6	3,9	4,7		4,8	5,8

Das englische anthropomorphe Komitee gibt folgende Differenzen zwischen »artisans« und den übrigen Klassen in cm an:

Alter	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Professional . . .								11,3	8,9	8,7	7,1	5,6	6,7	
Commercial	6,0	3,0	0,6	1,7	2,2	4,1	6,5	6,3	4,5	4,3	5,7	5,2	4,7	
Labouring, country	3,7	6,8	5,3	5,0	5,5	3,9	4,2	3,6	2,4	3,5	2,9	1,5		
Arithm. Mittel	4,9	4,9	3,0	3,4	3,9	4,0	5,4	7,1	5,3	5,5	5,2	4,4	5,7	

Diesen Übersichten kann Folgendes entnommen werden: 1) »Reiche« Mädchen sind in allen untersuchten Ländern grösser als »arme«. 2) Doch wird kein durchgehendes Maximum bei irgendeinem Alter beobachtet, vielmehr scheint die Differenz bei allen untersuchten Altersgruppen ungefähr die gleiche Grösse zu haben.

Jedoch sieht man, dass die gut abgegrenzte Gruppe »Professionals« eine vom 10. Jahr ab gleichmässig sinkende Differenz zeigt. Für diese Gruppe beträgt jedoch die Personenanzahl der Jahresklasse 10 nur 11, der Jahresklasse 12 nur 23, und danach sind es etwa 70; deshalb können aus dem obengenannten Verhalten keine sicheren Schlüsse gezogen werden.

Der Unterschied zwischen den Standardreihen der reichen und armen ist mit Hilfe der Fehler der Differenz untersucht worden. In der untenstehenden Tabelle ist die wirkliche Differenz neben den Fehlern der Differenz gesetzt worden.

Tabelle über das Verhältnis (p) des Fehlers der Quotendifferenz zwischen armen und reichen, Jahr für Jahr.

Jahr	8	9	10	11	12	13	14	15	16
p	< 1	< 4	< 4	< 1	< 1	< 3	< 1	< 2	< 1

Somit kann die Übereinstimmung als gut angesehen werden, wenn man die Jahre 9 und 10, wo sich eine signifikative Differenz zeigt, ausnimmt. Die »reichen« haben für die Jahre 9 und 10 die bezügl. Quotenwerte 1,0367 und 1,0347, während

die »armen« derselben Jahresgruppen die bezügl. Quotenwerte 1,0395 und 1,0380 haben.

In Summa betreffs des Vergleichs »arme«—»reiche« für die Jahre 8 bis 16: Die Reichen sind durchweg grösser, doch existiert bei ihnen — wenn man die Jahre 9 und 10, wo die reichen eine geringere relative Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen, ausnimmt — kein greifbarer Unterschied in der Wachstumsart.

Vor dem 8. Lebensjahre hat man keine Angaben aus der Gruppe der reichen erhalten können. Auf Grund von 5 »armen« Reihen für das Jahr 17 und von je einer für das 18. und 19. Lebensjahr, kann man vielleicht sagen, dass die »armen« während dieser Jahre eine stärkere relative Wachstumsgeschwindigkeit als die »reichen« haben (s. die Tabellen C S. 80).

Im Unterschied zu der bei »reichen« und »armen« Knaben vorliegenden auffallenden Differenz während der Pubertätsjahre kann also bei Mädchen keine derartige Differenz nachgewiesen werden. Da in diesem Alter vermutlich weder reiche noch arme *Mädchen* schwerere körperliche Arbeit auszuführen haben, dürfte also dieser exogene Faktor seine nach KÜLB, LUBINSKI und STUHL differenzierende Wirkung nicht ausgeübt haben.

Diese befriedigende Übereinstimmung zwischen den Reihen der reichen und armen gibt Anlass zu dem Standpunkt, dass die deutlich bestimmte Reihe »total, verschoben« ein gutes Bild von der Wachstumsgeschwindigkeit der Gruppen bietet. Daher wird diese Reihe als Grundlage für die folgenden Analysen verwendet.

Die graphische Darstellung zeigt den allbekannten Verlauf: Ständig sinkende relative Wachstumsgeschwindigkeit, unterbrochen durch das sogenannte Pubertätsmaximum. Dieses relative Maximum tritt mit seinem höchsten Wert beim Alter von 12 Jahren auf. (Numerische Berechnungen der Geschwindigkeit mittels der 4 Zyklen (s. unten) ergeben, dass das Geschwindigkeitsmaximum bei 12,0 Jahren liegt.) Der Wert für das 13. Lebensjahr liegt ebenfalls über dem des 11. wäh-

rend die Quotenwerte für spätere Jahre bedeutend unter dem des 11. gelegen ist. Vom 13. bis zum 18. Jahre einschl. ist die relative Wachstumsgeschwindigkeit in starkem Abnehmen begriffen. Das sog. Pubertätsmaximum fällt zeitlich nicht mit dem Menarche-Alter zusammen, das von den meisten Verfassern (SANES, SCHAEFFER, SAMUELSSON u. a.) auf etwa 15 Jahre bestimmt wird (niedrigster Mittelwert 13,63 Jahre bei amerikanischen Jüdinnen und höchster Mittelwert 16,57 nach SCHLICHTINGS Angabe). Die Standardquote zeigt beim Alter von 20 Jahren noch den Wert 1,0015, fussend auf 8 Serien, und somit ist das Wachsen da noch nicht völlig abgeschlossen.

Was die theoretische Wiedergabe beobachteter Daten anbetrifft, ist diese ad Modum BACKMAN 1939 ausgeführt worden. Betreffs Methodik und Nomenklatur wird auf BACKMANS »Methodik der theoretischen Wiedergabe beobachteter Wachstumsserien« hingewiesen; Methode 3 ist verwendet worden.

Der Quotenwert für das Jahr 21 wird zu 1,0007 und der für das Jahr 22 zu 1,0000 angenommen. Die Länge bei 21 Jahren wird mit 100 % bezeichnet. Durch Division mit dem fortlaufenden Produkt der Quotenwerte gemäss

$$\frac{100}{Q_{21} \cdot Q_{20} \cdot \dots \cdot Q_n}$$

wird die Zahl von Prozents der Körperlänge bei 21 Jahren erhalten, die in jedem früheren Jahr erreicht ist. Die theoretische Wiedergabe geschieht mit Hilfe der vier Zyklen, welche für Mammalia nachgewiesen sind. Die Zyklen sind:

1) Ovuläre = die der Knaben. Ergibt 0,01 % der totalen theoretischen Körperlänge.

$$2) \text{ Primordiale. } y = 26,21 \cdot \int_{-\infty}^x e^{-x} dx \% ; x = 2,1278 \cdot \log t_1 -$$

— 1,6906; t_1 = Mondmonat; t_{01} 0,67 Mondmonate nach der Befruchtung. $I = 46,46$ % des totalen theoretischen Wachstums. Die max. Geschwindig. ist $h_m = 5,16$ % per Mondmonat und tritt bei $t_m = 4,14$ Mondmonate nach der Befruchtung ein. Der halbe Endwert des Primordialzyklus wird bei $t_{0,5} = 6,898$ Mondmon. n. d. B. erreicht.

$$3) \text{ »Grundwachstum«. } y = 20,12 \cdot \int_{-\infty}^x e^{-x^2} \cdot dx \% ; x = 2,1448 \cdot$$

$\cdot \log t_2 - 3,9901$; $t_2 = 1$ Mondmonat; t_{02} bei der Befruchtung. $I = 35,66$ % des totalen theoretischen Wachstums. Die maximale Geschwindigkeit ist $h_m = 0,337$ % für den Mondmonat und wird bei $t_m = 40,75$ Mondmonaten n. d. B. = 2,3 Jahren nach der Geburt erreicht. Der halbe Endwert des Grundwachstums wird erreicht bei $t_{0,5} = 72,5$ Mondmonaten n. d. B. = 4,8 Jahre nach der Geburt. $t_d = 270$ Mondmonate n. d. B. = 20 Jahre nach der Geburt.

$$4) \text{ Pubertätszyklus. } y = 11,18 \cdot \left(\int_{-\infty}^{x_1} e^{-x^2} \cdot dx - \int_{-\infty}^x e^{-x^2} dx \right);$$

$x = 3,2038 \cdot \log t_3 - 2,7174$; $t_3 = 1$ Jahr; t_{03} liegt 18,75 Jahre nach der Befruchtung. $x_1 = 3,2038 \cdot \log 18,75 - 2,7174$. Daraus

$$\text{folgt } y = 19,28 - 11,18 \int_{-\infty}^x e^{-x^2} \cdot dx; I = 19,28 \% \text{ des totalen}$$

theoretischen Wachstums. Die max. Geschw. ist $h_m = 2,511$ % jährlich und wird erreicht bei $t_m = 13,42$ Jahren nach der Befruchtung = 12,67 Jahren nach der Geburt. Der halbe Endwert des Pubertätszyklus ist erreicht bei $t_{0,5} = 11,80$ Jahre n. d. B. = 11,06 Jahre nach der Geburt.

In der Tabelle D sind die Zusatzwerte der verschiedenen Zyklen zum theoretischen Wachstum und die theoretischen und beobachteten Prozentlängen angegeben.

Im Hinblick darauf, dass 0,1 % 1,5—1,7 mm bedeutet, kann die Übereinstimmung vom 4. Lebensjahre ab einschl. als vollständig angesehen werden. Für die Zeitspanne 0 bis 3 Jahre ist die Übereinstimmung nicht ganz so gut, doch überschreitet die Differenz nicht 0,75 %. Die Zahl der den Standardquotenwert bestimmenden Grundreihen ist für diese Jahren niedrig. Daher ist diese nicht ganz so gute Übereinstimmung voll erklärlich und dürfte keine irgendwie signifikative Bedeutung besitzen.

Beim Vergleich mit den Zyklen und dem Wachsen des

Tabelle D

(über die Zusätze der verschiedenen Zyklen zur Länge in den einzelnen Jahren und über die theoretische und beobachtete Länge, alles ausgedrückt in % der Länge bei 20 Jahren = 100 %).

Jahr	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Summe	Observ.
0	0,01	32,58	0,16	0,11	32,86	33,10
1	0,01	44,25	2,33	0,28	46,87	46,27
2	0,01	45,92	6,35	0,52	52,80	53,39
3	0,01	46,29	10,80	0,82	57,92	58,66
4	0,01	46,40	14,92	1,21	62,54	62,71
5	0,01	46,43	18,46	1,72	66,62	66,86
6	0,01	46,45	21,45	2,39	70,30	70,18
7	0,01	46,45	23,85	3,24	73,55	73,40
8	0,01	46,46	25,83	4,33	76,63	76,55
9	0,01	46,46	27,45	5,71	79,63	79,57
10	0,01	46,46	28,77	7,42	82,66	82,59
11	0,01	46,46	29,85	9,40	85,72	85,67
12	0,01	46,46	30,75	11,84	89,06	89,14
13	0,01	46,46	31,49	14,33	92,29	92,54
14	0,01	46,46	32,10	16,65	95,22	95,44
15	0,01	46,46	32,61	18,16	97,24	97,30
16	0,01	46,46	33,04	19,15	98,66	98,48
17	0,01	46,46	33,40	19,28	99,15	99,21
18	0,01	46,46	33,70	19,28	99,45	99,55
19	0,01	46,46	33,96	19,28	99,71	99,78
20	0,01	46,46	34,18	19,28	99,98	99,98
21	0,01	46,46	34,36	19,28	100,11	100,00

Mannes (BACKMAN, Organische Zeit) zeigt es sich, dass das weibliche Geschlecht bei der Geburt einen grösseren Prozentsatz seiner späteren Länge im Zeitpunkt des Erwachsenseins erreicht hat als der Mann (33,10 bezgl. 29,62 %). Dies ist eine alte Beobachtung, gemacht u. a. von MARTIN. Er zeigt nämlich, dass der Unterschied zwischen Neugeborenen des männlichen Geschlechts und denen des Weiblichen innerhalb ein

und desselben Volks höchstens 2 % der Länge des männlichen Geschlechts beträgt, während der Unterschied bei den Erwachsenen ein bedeutend grösserer ist, gewöhnlich etwa 7,5 %. Diese Verschiedenheit, dass nämlich das weibliche Geschlecht einen grösseren Prozentsatz seiner erwachsenen Länge erreicht hat, wird durch alle beobachteten Jahren beibehalten, auch wenn sie wechselt. Am grössten ist dieser Unterschied um das 13 Lebensjahr herum.

Theoretisch denkbar wäre es, dass Weib und Mann mit so gut wie identischen Zyklen 1, 2 und 3 wuchsen und dass somit die Unterschiede auf einer Ungleichheit der Pubertätsperiode allein beruhten. Wiederholte Versuche, das Wachsen des weiblichen Geschlechts mit den Zyklen 1 und 2 und entweder 3 oder 4 plus einem modifizierten Zyklus 3 oder 4 wiederzugeben haben jedoch völlig fehlgeschlagen.

Zyklus 1, ovulär, ist identisch mit dem des Mannes gesetzt worden.

Zyklus 2, primordial, ist identisch mit dem des Mannes genommen worden, abgesehen davon, dass c_0 mit 1,1 multipliziert worden ist (also 10 % mehr bei der Frau), damit dieser Zyklus einem grösseren Prozentsatz bei der Geburt gäbe. Der Mangel an Daten und das kurze physikalische Zeitintervall, während dessen der Hauptteil des Zyklus 2 stattfindet, hat veranlasst, dass c_1 und c_2 konstant gehalten werden konnten.

Zyklus 3, »Grundwachstum«. Die asymptotische Endgrösse dieses dritten Zyklus beim weiblichen Geschlecht ist rund 1 % geringer als die des Mannes. Der Zeitpunkt für den halben Endwert des Zyklus, $t_{0,5}$, liegt für die Frau nicht ganz 4 Mondmonate früher als für den Mann.

Zyklus 4, Pubertätszyklus. Die asymptotische Endgrösse für die Frau ist rund 2 % geringer als die des Mannes. $t_{0,5}$ liegt für die Frau 18 Jahre nach der Geburt, für den Mann fast 22 Jahre nach der Geburt. Die Zeit für die maximale Geschwindigkeit dieses Zyklus, t_m , liegt bei der Frau 12,7 und beim Manne 16,00 Jahre nach der Geburt. Die Hälfte der Endgrösse dieses Zyklus ist bei der Frau erreicht zu der Zeit $t_{0,5} = 11,05$ Jahre nach der Geburt und beim Mann zu der

Zeit 14,50. Zusammenfassend kann man sagen: Diejenigen Eigenschaften des Längenwachstums der Frau, welche für sie gegenüber dem des Mannes kennzeichnend sind, bestehen in Folgendem: Stets grössere Wachstumszusätze per Zeiteinheit aus dem zweiten Zyklus, raschere Entwicklung, wenn auch etwas geringere Wachstumszusätze aus dem dritten Zyklus, raschere Entwicklung, wenn auch wieder etwas geringere Wachstumszusätze aus dem vierten Zyklus.

Die zu den einzelnen Zeiten wechselnde und sich steigernde Rückgratsverkrümmung ruft gemäss BACKMAN eine Störung in dem Längenwachstums des Menschen hervor, die es unmöglich macht, mit Hilfe von obenstehenden Zyklen den Zusammenhang zwischen dem Wachstum und den übrigen grossen biologischen Erscheinungen wie Tod, Reife, Altern u.s.w. herauszulesen. Dass diese Störung von sehr wichtiger Beschaffenheit ist, geht schon aus einem oberflächlichen Vergleich mit den Zyklen für die Gewichtszunahme, so wie sie BACKMAN hergeleitet hat, hervor.

Wie aus den untenstehenden Tabellen erhellt, ist es mit Hilfe der Standardquotenreihe gelungen, die Längenzunahme bei Frauen schwedischer, deutscher, englischer, polnischer, russischer, jüdischer, japanischer, australischer, malaiischer und indianischer Abstammung befriedigend wiederzugeben. Die einzige Modifikation die vorgenommen worden ist, besteht darin, dass der Zyklus 3 für WEISSENBERGS russische Jüdinnen $t_{0,5}$ 80 Mondmonate nach der Befruchtung aufweist statt 72,5 Mondmonate, wo $t_{0,5}$ für den Zyklus 3 der Standardreihe gelegen war.

Die in allen Reihen durchgängige befriedigende Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Berechnung gibt zu der Ansicht berechtigten Anlass, dass die Längenzunahme bei der Frau in der ganzen Welt völlig gleichartig verläuft und dass man diesen Vorgang mit der obigen Standardquotenreihe oder mit den oben angeführten Zyklen auf eine allgemeine methodische Weise wiedergeben kann.

Tabelle über beobachtete und mit der Standardquotenreihe berechnete Länge (beachte jedoch WEISSENBERG!) bei verschiedenen Volkstämmen. (Angabe im cm.) (Der Ausgangspunkt ist mittels der Methode der kleinsten Quadrate gefunden worden, s. BACKMAN 1934.)

Jahr	BROMAN, DAHLBERG, LICHTENSTEIN Schweden		STENBORG Höhere Schulen Schweden		Höhere Schulen Stuttgart	
	Obs.	Ber.	Obs.	Ber.	Obs.	Ber.
1	76	77,0				
2	87	88,9				
3	95	97,6				
4	102	104,3				
5	110	110,3				
6	116	116,3				
7	123	122,1	121,0	121,78	120,5	119,81
8	127	127,4	125,6	127,00	125	124,95
9	133	132,4	131,7	132,02	129,5	129,89
10	138	137,4	137,0	137,04	134,5	134,83
11	142	142,6	142,3	142,15	139,5	139,86
12	149	148,3	148,1	147,91	145	145,52
13	155	154,0	154,4	153,55	150	151,06
14	160	158,8	159,1	158,38	156	155,79
15	163	161,9	161,8	161,88	159	158,77
16	164	163,9	163,3	163,40	162	160,75
17	165	165,1	164,7	164,63		
18	166	165,7	164,8	165,19		
Fehler der Übereinstimmung						
	1,2		0,62		0,58	

Jahr	MARTIN München, Vorkrieg		England Stadtkinder		SPITZER Polen, Arme	
	Obs.	Ber.	Obs.	Ber.	Obs.	Ber.
3			91,9	91,79		
4			99,2	98,13		
5			103,1	104,19		
6			108,0	109,82	109,6	109,91
7	118,9	119,02	114,6	114,85	114,5	114,94
8	124,3	124,13	117,8	119,78	119,0	119,87
9	128,8	129,08	125,6	124,51	124,7	124,60
10	134,6	133,93	130,2	129,24	129,5	129,33
11	139,1	138,93	135,6	134,06	132,5	134,15
12	144,6	144,56	138,5	139,49	138,6	139,58
13	149,2	150,07	145,1	144,80	145,0	144,90
14			149,8	149,33	154,4	149,44
Fehler der Übereinstimmung						
	0,46		1,19		1,94	

Jahr	MISAWA, Japan n = ca 430000		BOBBIT, Malajen n = 10—70		LOYDOLD, Australien n = 23101	
	Obs.	Ber.	Obs.	Ber.	Obs.	Ber.
3					(101,66	94,89)
4					102,75	100,91
5					106,68	107,15
6					112,17	112,94
7	105,8	105,88	113,5	112,00	117,12	118,11
8	109,5	110,42	117,8	116,80	122,15	123,18
9	114,2	114,78	122,8	121,41	126,87	128,05
10	118,5	119,14	126,8	126,02	131,87	132,92
11	123,2	123,58	129,5	130,72	137,00	137,88
12	128,2	128,58	137,0	136,01	142,23	143,46
13	133,8	133,48	142,8	141,19	148,05	148,98
14	137,7	137,06	145,4	145,61	153,43	153,59
15	141,6	140,20	148,0	148,39	155,86	156,52
16	143,7	142,04	148,5	150,24	160,46	158,48
17			150,3	151,39	160,08	159,67
18			150,4	151,88	160,00	160,21
19			(148,8)			
20			(149,7)			
Fehler der Übereinstimmung						
	0,86		1,14		1,181	

Jahr	GRINEMANN Russland		WEISSENBERG Russische Jüdinnen		BOAS, Grosse India- ner, Nord-Amerika	
	Obs.	Ber.	Obs.	Ber.	Obs.	Ber.
0			50,0	50,45		
1			65,5	70,89		
2	78,5	81,68	78,5	78,56		
3	88,8	89,78	87,8	85,90		
4	96,9	95,98	92,8	93,12	101,0	100,68
5	103,2	101,86	99,8	99,62	107,8	106,90
6	105,1	107,86	106,1	105,66	116,1	112,67
7	111,5	112,28	111,8	111,14	119,2	117,88
8	118,8	117,10	116,7	116,09	123,6	122,88
9	123,0	121,73	122,9	121,96	130,0	127,78
10	129,5	126,86	128,6	126,25	134,0	132,58
11	131,0	131,07	132,0	131,18	139,1	137,58
12	135,5	136,88	137,9	136,51	144,0	143,10
13	139,9	141,58	144,5	141,68	146,9	148,55
14	143,5	146,01	149,2	146,28	150,6	153,2
15	148,2	148,80	150,5	149,49	153,6	156,19
16	151,0	150,66	152,0	151,75	156,1	158,08
17	152,4	151,79	153,2	152,57	157,7	159,27
18	152,8	152,31	154,6	153,08	159,5	159,81
19	153,8	152,66	153,8	153,52	(158,4)	
20	153,5	152,89	153,9	154,18	(158,7)	
21					(158,8)	
Fehler der Übereinstimmung						
	1,55		1,75		1,85	

Zusammenfassung.

Das Längenwachstum beim weiblichen Geschlecht ist mit Hilfe von BACKMANS Wachstumsquote bei einem Material von 247 Reihen aus der ganzen Welt untersucht worden. Eine Standardquotenreihe, die das Pubertätsmaximum bei 12,0 Jahren angibt, ist gebildet worden. 8,8 % der Reihen zeigen ein vor dem normalen Pubertätsmaximum und zwar gewöhnlich bei einem Alter von 10 Jahren auftretendes supernumeräres Maximum. Diese Art des Wachsens mit doppeltem Maximum tritt häufig bei sozial bedrängten Personen auf. »Arme« Frauen sind in allen den Fällen, wo der gleiche Verfasser auch Zahlen für »reiche« gegeben hat, durch sämtliche Altersperioden hindurch 1 bis 7 cm kleiner, wobei jedoch die Differenz in den entsprechenden Reihen nicht nennenswert mit dem Alter wechselt. Statistisch hat ein Unterschied in der Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den »reichen« und »armen« nur für die Jahre 9 und 10, wo die »reichen« eine geringere relative Wachstumsgeschwindigkeit haben, festgestellt werden können.

Beobachtete Daten haben so gut wie exakt ad Modum BACKMAN mit Hilfe von 4 Zyklen wiedergegeben werden können, welche alle die mathematische Definition haben:

$$y = c_0 \int_{-\infty}^x e^{-x^2} \cdot dx; \quad x = c_1 \cdot \log t + c_2. \quad \text{Dadurch haben die Un-}$$

terschiede zwischen dem Längenwachstum des Mannes und der Frau exakt angegeben werden können.

Durch ein und dieselbe Standardquotenreihe (s. 77) konnte das Wachstum der Frauen von verschiedensten Volksstämmen auf befriedigende Weise wiedergegeben werden. Nur in einem der analysierten Fälle (WEISSENBERG) musste eine bestimmte Konstante im dritten Zyklus geändert werden. In den meisten Fällen ist die Art des Wachstums bei den Frauen von verschiedenen Volksstämmen oder Rassen die gleiche, nur das Grössenverhältnis scheidet sie von einander.

Schrifttum.

(Die meisten Arbeiten, aus welchen das Primärmaterial geholt worden ist, findet man bei BACKMAN 1934.)

- BACKMAN, G.: Über generelle Wachstumsgesetze beim Menschen. Acta Univ. Latv. 12. Riga 1925. — —: Das Wachstumsproblem. Ergebnisse der Physiol. 33. 1931. — —: Das Wachstum der Körperlänge des Menschen. Kungl. Sv. Vetenskapsakadem. Handl. 3 ser. Bd 3. N:o 1. Stockholm 1934. — —: Wachstumszyklen und phylogenetische Entwicklung. Lunds Univ. Årsskrift Avd. 2. Bd. 34. N:o 5. Lund 1938. — —: Wachstumsuntersuchungen und Hultkrantzsche Zahl. Kungl. Fysiograf. Sällskap. i Lund Föreläsningar. Lund 1937. — —: Die Organische Zeit. Lunds Univ. Årsskrift. Bd. 35. N:o 7. Lund 1939. — —: Methodik der theoretischen Wiedergabe beobachteter Wachstumsserien. Lunds Univ. Årsskrift. Avd. 2. Bd 35. N:o 8. Lund 1939. — —: Gewichtswachstum der Frau. Roux' Archiv. 140. Bd. 2. Heft. 315—344. Berlin 1940. — BROMAN, DAHLBERG, LICHTENSTEIN: Vorläufige Mitteilung (Astras fickdagbok 1942). — BÜRGERS: Archiv f. Hygiene. Bd 94. 1924. — HAGER: Die Körpergrösse chinesischer Frauen. Archiv f. Anthrop. Bd 27. 1902. — HARTELIUS: Hygiea. Vol. 64. 1902. — JAENICKE: Z. f. Schulgesundheitspflege. 38. 1925. — KÜLB: Experimentelle Studien über die Wirkung der Neben-nieren-extrakte. Arch. f. exp. Pat. u. Pharm. 53. 1907. — LIPIEC: Über das Wachstum der poln. Jüdinnen. Mitt. der Anthr. Ges. in Wien. 42. 1912. — LUBINSKI, H.: Über Körperbau und Wachstum von Stadt- und Land-Kindern. Breslau 1919. — MARTIN: Lehrbuch der Anthropol. Bd 1, pag. 294. Jena 1928. — MATIEGKA, J.: Somatologie skolni mladeze. Nova Encykloped. prirodni. vydava D. ruha trida Ceshe Akadem. Prag 1927. — NOBEL: Z. f. Kinderheilkunde. Bd 36. 1923. — PEISER: Monatschrift f. Kinderheilkunde 28. 1924. — RITALA: Statistische Mittlere Fehler. Helsinki 1933. — SAMUELSSON, S.: Menarche. Menopause und Reproduktionszeit des Weibes. Acta Obstetr. et Gynecol. Scand. 1942. — SANES, K. I.: Menstrual Statistics. Amer. Journ. Obstetr. 73, 93. 1916. — SCHAEFFER, R.: Über Beginn, Dauer und Erlöschen der Menstruation. Monatsschr. f. Geb.-Hilfe u. Gyn. 23. 1906. — SEREBROWSKAJA: Über körperliche Leistungsfähigkeit der Schulkinder Moskaus. Z. f. Schulges.-pflege 42. 1929. — SPITZER, O.: Untersuchungen an Krakauer Mädchen. Mitt. d. anthrop. Ges. in Wien 45. 1915. — STENBORG, G.: Wachstum schwedischer Mädchen und ein neuer Konstitutionsindex. Lunds Univ. Årsskrift. N. F. Avd. 2. Bd. 34, Nr 13. Lund 1938. — STUHL, K.: Messungen und Beobachtungen beim ärztlichen Dienst auf Schulschiffen. Jb. f. Kinderheilkunde 37. 1918. WEBER, E.: Variations- und Erblichkeitsstatistik. München 1935.

Kann der Plattfuss im Kindesalter ohne Einlagen effektiv behandelt werden?

Von

PER J. NORDENFELT.

Der Plattfuss oder *Pes plano-valgus* ist in Schweden wie in anderen Kulturstaaten ein so häufiges Leiden, dass er ohne Übertreibung als eine Volkskrankheit bezeichnet werden kann. Schon im Kindesalter ist der Plattfuss überaus verbreitet. In diesen Lebensjahren bewirkt derselbe selten so heftige subjektive Beschwerden und einen solchen Grad von Invalidität wie im Erwachsenenalter.

Der Plattfuss des Kindes ist auch von anderer Art als der des Erwachsenen. Er kann eher ein Haltungsfehler des Fusses genannt werden, nicht eine wirkliche Deformität. Es sind die haltungsbewahrenden Kräfte, d. h. die Muskeln, welche nicht stark genug sind, um dem Druck der Körperschwere auf den Fuss standzuhalten; der letztere verliert seine Form, und die Funktionstauglichkeit wird herabgesetzt. Erst im Erwachsenenalter geht im allgemeinen dieser Haltungsfehler, wenn er nicht wirksam behandelt wird, nach und nach in eine wirkliche Deformität mit Gelenkkapsel- und Bänderschumpfung, Verkürzung der Muskelsehnen und sogar Formveränderungen des Fuss skeletts über.

Was geschieht nun mit dem Fuss, wenn derselbe seine Haltung verliert? Hier seien in Kürze die wichtigsten Punkte unserer heutigen Kenntnisse über den Mechanismus der Fussenkung angeführt, wie derselbe von HOHMAN, THOMSEN, SCHÜLLER u. a. dargestellt wird; dieser Vorgang ist namentlich für die korrigierende Gymnastikbehandlung von Bedeutung.

Übersteigt die Belastung des Fusses die Widerstandsfähigkeit desselben, so gleiten seine Stützpunkte, welche bekanntlich von dem Fersenbein und dem Köpfchen des ersten und fünften Mittelfussknochens gebildet werden, auseinander. Der Fuss wird mithin länger und auch flacher, indem der Mittelfuss herabsinkt. Die Basis des fünften Metatarsalknochens mit der Tuberositas, die sich normalerweise nahe am Boden befindet, senkt sich zu diesem hin und wird zu einem neuen Stützpunkt. An der Innenseite des Fusses gibt es keinen Skeletteil nahe am Boden, weshalb der Fuss bei der weiteren Fussenkung nach innen umknickt.

Der Talus sitzt in der Knochengabel zwischen Tibia und Fibula fest und kann also dieses Einwärtskippen des Fusses nicht mitmachen, wohl aber der Calcaneus, welcher Valgusstellung einnimmt. Der Talus führt statt dessen ein Drehbewegung nach innen und abwärts aus, wobei der Mittelfuss medialwärts vorspringt und der Vorderfuss nach aussen verschoben, abduziert, wird. Diese Einwärtsrotation des Talus wird von der Unterschenkelgabel und damit von dem ganzen Bein mitgemacht.

Eine wichtige Bewegung bei der Korrektur der Fussstellung ist damit gegeben, nämlich eine Auswärtsrotation des Beines.

Wenn der Calcaneus, wie erwähnt, Valgusstellung einnimmt, ist es nur dieser hintere Teil des Fusses, welcher nach innen umknickt, d. h. proniert wird. Der breitere Vorderfuss ruht dagegen mit seiner ganzen Breite nach wie vor auf der Unterlage, er nimmt im Verhältnis zur Ferse eine relative Supinationsstellung ein.

Dies ist bei der Korrektur der Fussstellung zu berücksichtigen. Die früher oft gebrauchte Fussübung, auf der Aussenkante des Fusses zu gehen, ist somit ohne Effekt auf das längsgerichtete Fussgewölbe. Ausserdem übt sie auf die quere vordere Wölbung einen direkt schädlichen Einfluss aus. Eine der wichtigsten Ursachen für das Herabsinken der vorderen Gewölbes ist nämlich gerade eine Überbelastung und damit ein Emporschieben der fünften und vierten Zehenbasis,

so dass die dritte und zweite das grösste Gewicht zu tragen haben. Bei allen Fussübungen darf demnach die Grosszehnbasis niemals die Unterlage verlassen, sondern muss statt dessen, wie beim normalen Fuss, am meisten belastet sein.

Die *Behandlung* des Plattfusses hat frühzeitig einzusetzen, solange es sich noch lediglich um eine Haltungsanomalie handelt. Am allerbesten ist es bei dieser wie bei jeglicher anderen Behandlung, wenn sie vorbeugend ist und schon im ersten Lebensjahre des Kindes begonnen wird. Auf diese für die Kinderheilkunde bedeutungsvolle Frage will ich hier nicht ausführlich eingehen.

Hat man sich klargemacht, dass es die Muskeln sind, welche die Haltung des Fusses bewahren, und dass der Fuss zusammensinkt, wenn jene geschwächt werden, so ist es leicht einzusehen, dass die Behandlung in einer Kräftigung dieser Muskeln durch zweckentsprechende gymnastische Übungen bestehen soll. — Ich sehe hierbei von dem sehr seltenen angeborenen Plattfuss und anderen Missbildungen der Füße ab.

Früher ist dieser Gesichtspunkt nicht gebührend beachtet worden; statt dessen bildeten fast ausschliesslich passiv-stützende Massnahmen die Plattfussbehandlung im Kindesalter.

Diese Massnahmen bestanden aus verschiedenen Formen von Einlagen und starkem, festem Schuhwerk. Mit dieser Therapie, welche meist für den ganzen Tag und das ganze Jahr verordnet wurde — Verbot, dieselbe auszusetzen! — bezweckte man, dem kindlichen Fuss eine wirksame Stütze zu geben, bis, wie HAGLUND in dem HEDENIUSSCHEN Vademekum sagt, während des Heranwachsens im allgemeinen bessere statische Verhältnisse eingetreten wären.

Um zu zeigen, wie gewöhnlich es früher gewesen ist, dass Kindern und Jugendlichen Plattfusseinlagen verordnet wurden, will ich hier über das Resultat einer im Frühjahr 1940 vorgenommenen Untersuchung berichten. An drei der kommunalen Mädchenschulen in Stockholm mit insgesamt 2140 Schülerinnen im Alter von 10—18 Jahren wurden von jeder Schülerin auszufüllende Fragebögen gesandt. Die Fragen bezogen sich ausser auf Plattfusseinlagen noch auf eine Reihe von Einzelheiten hin-

sichtlich der Kleidung der Mädchen, welche in einem anderen Zusammenhang behandelt worden sind. Verwertbare Antworten liefen von 1885 Schülerinnen ein, und von diesen hatten 543 eine Zeitlang Einlagen gebraucht, d.s. 28,8 %. 122 hatten diese kürzere Zeit als ein Jahr getragen, 278 zwischen einem und drei Jahren und 143 länger als drei Jahre. Von den 543 Schülerinnen mit Einlagen hatten 466 dieselben während des ganzen Tages und auch während des ganzen Jahres getragen, was bedeutet, dass die Mädchen auch im Sommer nicht ohne Einlagen gewesen waren. 388 waren die Einlagen von Ärzten und 155 von sog. „Fusskliniken“ verordnet worden. Nur 82 von den 543 war laut Antwort gleichzeitig Fussgymnastik empfohlen worden. Wenn auch die Antworten bei einer derartigen Enquete nicht als völlig zuverlässig gelten können, besitzt das Ergebnis doch einen gewissen Wert.

Neuerdings geht man dazu über, die einseitig stützende Behandlung des kindlichen Plattfusses mehr und mehr zu verlassen, und viele Ärzte geben heutzutage gleichzeitig mit Einlagen Ratschläge, wie gymnastische Übungen für die Füße auszuführen seien.

Es sind namentlich die führenden deutschen Orthopäden (SPITZY, HOHMAN, SCHEDE, LANGE, FRÄNKEL, THOMSEN, WILHELM, SCHÜLLER u. a.), welche sich energisch für die Gymnastikbehandlung eingesetzt haben, aber auch hierzulande sind Stimmen hierfür laut geworden (HYBINETTE, SEVERIN, NORDENFELT). Die meisten sind darüber einig, dass Einlagen allein den Plattfuss nicht zu heilen vermögen. Durch Einlagen und sonstige Stützmassnahmen werden diejenigen Muskeln ausser Tätigkeit versetzt, welche die Last des Körpers zu tragen haben. Die schon geschwächten Muskeln werden durch diese Schonung noch schwächer, und die Unfähigkeit derselben, ihre Funktion zu leisten, wird gesteigert. THOMSEN macht darauf aufmerksam, dass man den *schädlichen* Einfluss der Plattfusseinlagen auf den Fuss früher übersehen hatte. Diese üben einen nachteiligen Druck auf die Weichteile der Fusssohle aus, die zwischen der Einlage und dem herabgesunkenen Fuss skelett zusammengepresst werden, so dass die hier befindlichen wichtigen Muskeln sowie auch die Zirkulation erheblichen Schaden erleiden. Das natürliche Gewölbe des Fusses

besitzt eine grosse Bedeutung und bildet einen wichtigen Schutz für die Weichteile der Planta pedis. Ausserdem stellen, wie THOMSEN sagt, die Einlagen in der Beziehung eine Gefahr dar, dass die übrigen Muskeln des Fusses geschwächt werden. Nach LANGE ist die Verordnung von Einlagen in den Kinder- und Jugendjahren ohne stärkende Fussübungen geradezu ein Kunstfehler. Ist die Durchführung der Übungen unmöglich oder werden dieselben unterlassen, so sollen auch keine Einlagen getragen werden.

Im *frühesten Kindesalter*, wo eine systematische Gymnastik nicht in Betracht kommen kann, soll man demzufolge keine Einlagen verordnen. Die einzige wirksame Therapie, auch bei ausgeprägtem Pes plano-valgus in diesem Alter, besteht meinen Erfahrungen nach darin, dass man den Fuss vollständig frei von jeglicher stützenden und hemmenden Bekleidung, am besten barfuss, lässt. Dann schafft sich das Kind selbst, wenn es nicht daran gehindert wird, sich frei zu bewegen, oder entgegen seinem eigentlichen Wesen zu Spaziergängen gezwungen wird, eine allseitige, ausgezeichnete Fussgymnastik. Es belastet da sein Fussgewölbe nur für ganz kurze Zeit und übt statt dessen seine Füsse durch Kriechen, Klettern, Rennen und Springen (sowie, was nicht unwichtig ist, Herumbalgen mit Geschwistern). Die Mutter kann diese Übungen erweitern, indem sie dem Kind einige einfache Spiele beibringt, z. B. auf allen vieren zu gehen, in tiefer Kniebeuge vorwärts zu hüpfen, Marbel mit den Zehen aufzuklauben.

Gleichzeitig soll dem Kind eine gute Allgemeinpflege nach pädiatrischen Grundsätzen zuteil werden. Die Rachitis ist rationell zu bekämpfen, und man muss dafür sorgen, dass das Kind auch nach leichten Erkrankungen hinreichend lange im Bett gehalten wird.

Mit dieser Therapieform für das Kindesalter habe ich im Laufe einiger Jahre viele Kinder behandelt, und die Resultate sind durchweg gut gewesen.

Einige Fälle in den ersten Kinderjahren, die ich nach diesen Prinzipien behandelt habe, können ersichtlich machen, was sich erreichen lässt.

Fall A. C. N., ♀, gesundes, gut gepflegtes Kind, zwei Jahre drei Monate alt. Keine Anzeichen von Rachitis. War etwas zu dick und hatte im allgemeinen eine schwache Muskulatur sowie überstreckbare Gelenke, bewegte sich langsam und ungeschickt, wies mässiges Genu valgum und ausgeprägten Pes plano-valgus auf (der innere Fussrand berührte in seiner ganzen Länge den Boden). Verordnung: möglichst viel Barfussgehen, auch im Zimmer; wenn dies unmöglich war, Tragen weicher Schuhe. Die Mutter wurde angewiesen, das Kind mit verschiedenen Fussspielen zu üben, später ging dasselbe noch in eine Tanzschule. Schon nach einem halben Jahr war der Zustand erheblich gebessert, und seit dem Alter von $3\frac{1}{2}$ Jahren hat das Kind normale Füsse, und seine Gelenke und Muskulatur im übrigen sind von dem Alter entsprechender Normalstärke.

Fall B. K. L., ♀, sah ich zum ersten Mal, als das Kind 4 Jahre alt war. Es war dick, plump und muskelschwach. Keine Anzeichen von überstandener Rachitis, auch sonst ohne Krankheitszeichen. Maximaler Pes plano-valgus; das Kind hatte so schwache Füsse, dass es nicht einmal kurze Zeit auf den Zehen stehen konnte, lief schlecht und konnte nur schwer selbst Treppen steigen. Seit dem Alter von $1\frac{1}{2}$ Jahren, einige Zeit bevor es laufen lernte, hatte es Plattfusseinlagen und feste Schnürschuhe gehabt, welche während des ganzen Jahres getragen wurden. Verordnung: Einlagen allmählich weglassen, statt dessen barfuss oder mit weichen Schuhen gehen. Gleichzeitig Übung der Muskeln durch verschiedene Gymnastikspiele, zu Hause durchzuführen, in der ersten Zeit unter Aufsicht eines orthopädischen Turnlehrers. Der Zustand besserte sich zunächst langsam, später rascher, und als ich das Kind vor kurzem, genau zwei Jahre nach dem ersten Besuch, wiedersah, hatte es praktisch normale Füsse mit guter Funktion, wenngleich es nach wie vor zu den etwas unbeholfenen Kindern gehört.

Das Kind in Abb. 10 (Fall 72) kann zur Veranschaulichung des Resultats des entgegengesetzten Behandlungsprinzips dienen. Dieses 8jährige Mädchen hatte seit dem Alter von 2 Jahren jahraus, jahrein den ganzen Tag lang Einlagen getragen und weist einen ganz ausgesprochenen Pes plano-valgus auf. Es wurde, wie unten angegeben, nach kurze Zeit dauernder Gymnastikbehandlung nahezu völlig wiederhergestellt.

Wenn Kinder mit ausgeprägtem Plattfuss erst in der späteren Hälfte des Spielalters oder im Schulalter in Behandlung kommen, dann ist eine wirkliche Gymnastiktherapie einzuleiten.

In den schwereren Fällen genügt es im allgemeinen nicht, die Kinder zu belehren, wie sie daheim Fussübungen ausführen sollen. Diese Übungen werden meistens überhaupt nicht oder jedenfalls sehr unregelmässig gemacht. Ausserdem werden sie nicht richtig und mit hinreichender Energie durchgeführt, um ein merkbares Resultat zu liefern. Erst wenn sich ein tüchtiger und energischer orthopädischer Turnlehrer des Kindes annimmt und demselben häufig wiederholte Behandlungen zuteil werden lässt, erhalten die Füsse ihre normale Form und Funktionsfähigkeit zurück.

Um zu zeigen, dass man lediglich mit Fussgymnastik den Plattfuss bei Kindern im Schulalter wirklich effektiv behandeln kann, will ich hier das Ergebnis eines Behandlungsversuchs in grösserem Massstab bekanntgeben, welcher im Frühjahr 1941 in einer der Stockholmer Volksschulen ausgeführt worden war. Die Initiative zu dieser Arbeit wurde von der Gymnastikinspektre Fräulein ELNA EKMAN ergriffen, welche mich um meine Beteiligung als Arzt ersuchte und auch die Genehmigung der Volksschuldirektion hierzu erhielt. Dank einer vorzüglichen Zusammenarbeit mit Fr. EKMAN, welche von Gymnastikdirektor Fr. DAGMAR LEMPKE Assistans hatte, konnte der Versuch durchgeführt werden.¹

Aus zwei Klassen einer der Stockholmer Volksschulen wurden 80 Kinder mit ausgesprochenem Pes plano-valgus ausgewählt. Die Kinder befanden sich in den Altersgruppen 8—9 und 12—13 Jahre. 40 von diesen erhielten Gymnastikbehandlung, 40 blieben ohne Behandlung. Es wurde bezweckt, die 80 Kinder in zwei gleichwertige Gruppen einzuteilen. Es machte indessen Schwierigkeiten, die hochgradigsten Fälle der Behandlung zu entziehen, weshalb die behandelte Gruppe schliesslich schwere Plattfussfälle in grösserer Menge als die Kontrollgruppe enthielt.

Am Beginn des Versuches wurde für jedes Kind ein kurzgefasstes Krankenblatt angelegt, welches Angaben über den

¹ Wir gestatten uns, der Stockholmer Volksschuldirektion sowie dem Schuloberarzt an dieser Stelle unseren Dank für im Laufe der Arbeit erwiesenes Interesse und wirtschaftliche Förderung derselben auszusprechen.

Zeitpunkt, an dem das Kind laufen gelernt hatte, subjektive Fussbeschwerden und frühere Behandlung, einschliesslich Plattfusseinlagen, sowie einen aktuellen Status über Körperbau, Entwicklung der Muskulatur, Rückenhaltung und eine Beschreibung über Typus und Grad des Plattfusses enthielt. Ausserdem wurden von sämtlichen Kindern Lichtbilder aufgenommen, die beste Methode, das Behandlungsergebnis objektiv zu registrieren.

Die 40 Versuchskinder erhielten dann in Gruppen von 20 sechsmal wöchentlich eine halbe Stunde Fussgymnastik. Der Versuch dauerte 7 Wochen, von April bis Juni, und diejenigen Kinder, welche jedesmal an den Übungen teilgenommen hatten, bekamen also ca. 40 Behandlungen. Viele waren jedoch krankheits halber oder aus anderen Gründen verhindert, regelmässig anwesend zu sein. Dank des Entgegenkommens der Lehrer und grossen Interesses seitens der Eltern ging die Arbeit doch gut vonstatten.

Die *Fussturnübungen*, von welchen Gebrauch gemacht wurde (und über die hier in Kürze berichtet werden soll) sind von Frl. EKMAN ausgearbeitet worden, die dabei von den Arbeiten von THOMSEN und SCHEDE ausging. Die Übungen gründeten sich auf die neuzeitliche Anschauung über den Mechanismus der Fussenkung, welche oben beschrieben wurde. Sie sind selbstverständlich nur Typübungen, welche dann dem Alter der Kinder entsprechend in passender Weise modifiziert wurden. So hatte die jüngere Kindergruppe mehr spielbetonte Bewegungen auszuführen, und alle waren interessiert und mit Leib und Seele bei der Sache, was natürlich grosse Bedeutung hat.

Die Übungen folgen hier, und zwar nach dem Schwierigkeitsgrad geordnet (die leichteren zuerst):

1. *Einstellung des Fusses*, so dass der Haltungsfehler korrigiert wird, zuerst mit Hilfe, dann selbständig. Später wird genau überwacht, dass der Fuss jedesmal augenblicklich in eine korrekte Stellung gebracht wird.

2. *Hüpfen auf der Stelle* mit oder ohne Sprungseil.

3. *Hoher Zehenstand*, so hoch, dass das Gewicht am meisten auf den Zehen, hauptsächlich auf der grossen Zehe, und weniger auf dem vorderen Ende der Fusssohle ruht; zunächst unter Kontrolle des Auges, um sicher zu sein, dass die Ferse richtig, d. h. nicht in Valgusstellung, steht. Folgende Übungen werden in dieser Stellung hoch auf den Zehen ausgeführt: Vorwärts-, Rückwärts- und Seitwärtsgehen, wobei es wichtig ist, dass das Gewicht des Körpers in die Bewegungsrichtung verlegt wird. Die Übung wird durch Gehen auf der schiefen Ebene gesteigert, hinauf rückwärts, hinab vorwärts, niemals hinab rückwärts, ausserdem durch Beugung der Knie und Vorwärtsneigung des Oberkörpers, wobei das Gewicht noch mehr auf den Zehen ruht. —

Diese Übung ist deshalb bedeutungsvoll, weil die hauptsächlichste Arbeit vom *M. tibialis posterior* und *M. peroneus longus* übernommen wird, wenn der Fuss richtig auf den Zehen steht, Muskeln, welche der Plano-valgus-Stellung entgegenwirken und daher trainiert werden sollen. Bei dem ungeeigneten niedrigen Zehenstand leistet der grosse Wadenmuskel so gut wie die ganze Arbeit, und dieser Muskel begünstigt die Entstehung des Plattfusses. Ausserdem wird da die Längswölbung des Fusses oft überbelastet.

4. *Dauerlauf*, zuerst auf der Stelle, mit Übungen, sich mit den Zehen abzustossen; letztere sollen sich gleichsam in den Boden „einkrallen“; dann Vorwärtslaufen, alles hoch auf den Zehenspitzen.

5. *Kriechübungen*, wobei die Zehen den Körper vorwärtschieben sollen.

6. *Dehnungsübungen der Dorsalseite des Fusses* mit den Streckmuskeln der Zehen.

7. *Übungen für die Zehenbeuger*, z. B. Zehenbeugen in liegender und sitzender Stellung sowie Greifübungen mit Bändern, Stäben und Kugeln.

8. *Gehübungen*, man beginnt mit Übung der Fussabwicklung auf der Stelle.

9. *Dehnung des M. soleus* mit der Achillessehne. Bei dieser Übung ist wichtig, dass das Fussgewölbe gesichert ist, so

dass es dabei nicht heruntergedrückt wird. Diese Dehnung des Wadenmuskels hat die grösste Bedeutung, wenn es sich um erwachsene Frauen handelt, bei welchen jener infolge von Gehen auf hohen Absätzen stark verkürzt ist.

Entspannungsübungen für den Fuss sind zwischen jeder eingreifenderen Übung zu wiederholen.

Übungen im richtigen Sitzen, d. h. nicht mit gespannten Wadenmuskeln, sondern mit Füßen und Beinen in vollkommener Ruhestellung.

Alle diese Übungen wurden selbstverständlich barfuss ausgeführt, wie übrigens jegliches Turnen in den Stockholmer Volksschulen seit dem Jahre 1938. Von diesem Jahre an hat man den Füßen der Volksschüler besondere Aufmerksamkeit gewidmet und Fussübungen in den üblichen Turnunterricht eingelegt.

Am Ende der Behandlungszeit wurden die 40 behandelten Kinder wiederum untersucht und das Resultat auf dem Krankenblatt vermerkt. Hierbei wurde nicht nur die Fähigkeit der Kinder berücksichtigt, ihre Füße in eine korrekte Stellung zu bringen, sondern auch die Möglichkeit, diese so zu halten, sowie die Funktionstauglichkeit der Füße im übrigen. Ausserdem wurden nach Abschluss der Behandlung Lichtbilder aufgenommen.

Von den 40 behandelten Kindern gehörte die eine Hälfte zur Altersgruppe 8—9 und die andere zur Gruppe 12—13 Jahre. 16 von ihnen hatten früher während kürzerer oder längerer Zeit Plattfusseinlagen getragen. 37 von den 40 hatten vor der Behandlung einen sehr ausgeprägten Pes plano-valgus aufgewiesen und nur 3 einen etwas weniger starken Haltungsfehler des Fusses.

Das *Ergebnis* der Gymnastikbehandlung war folgendes:

18 wurden völlig wiederhergestellt, mit Füßen von normaler Form und Funktion,

13 wurden annähernd wiederhergestellt, liessen eine gewisse Unsicherheit erkennen, ihre Füße in der korrekten Stellung zu halten, hatten aber eine gute Funktionstauglichkeit,

7 waren erheblich gebessert, und nur
2 nicht mehr als mässig gebessert.
Sa. 40.

Einige Fälle seien hier angeführt:

Fall 1. G. E., 8 J., ♂. Lernte mit 11 Mon. laufen. Trug Plattfusseinlagen im Alter von 3—5 Jahren. Allgem. Gesundheitszustand o. B. Körperbau normal. Länge 125 cm, Gewicht 26,8 kg (Okt. 1940). Muskelstärke i. allg. normal. Rücken o. B. *Füsse: mässiger Pes valgus, maximaler Pes planus*, etwas Hall. valg. hochgradiges Gen. valg. Teilnahme an der Fussgymnastik sehr unregelmässig. *Resultat:* stellt den Fuss gut ein, wobei Valgus- und Planusstellung fast aufgehoben werden, ist noch ziemlich unsicher, fällt mitunter zurück. *Erheblich gebessert.* (s. Abb. 1.)

Fall 10. E. R., 9 J., ♀. Lief mit 14 Mon. Allgem. Gesundheitszustand und Körperbau o. B. Länge 127 cm, Gewicht 26,7 kg (Nov. 1939). Muskelstärke i. allg. und Rücken o. B. *Füsse: maximaler Pes valgus, maximaler Pes planus*, Naviculare stark vorspringend. Mässiges Gen. valg. Hat an der Fussgymnastik teilgenommen, bis auf 3 Wochen (krankheitshalber). *Resultat:* Valgus- und Planusstellung beseitigt, Naviculare an normaler Stelle, muskelstarke Füsse. *Wiederhergestellt.* (s. Abb. 2.)

Fall 11. G. K., 9 J., ♀. Konnte in normaler Zeit laufen. Allgem. Gesundheitszustand o. B. Etwas schwächig gebaut. Länge 128 cm, Gewicht 25,3 kg (Okt. 1939). Muskelstärke i. allg. gering. Schlaffe Rückenhaltung. *Füsse: maximaler Pes valgus, maximaler Pes planus.* Mässiges Gen. valg. Nahm regelmässig an der Fussgymnastik teil. *Resultat:* Valgus- und Planusstellung aufgehoben, muskelstarke Füsse. *Wiederhergestellt.* (s. Abb. 3, 3 a.)

Fall 12. S. A., 9 J., ♀. Begann mit 1 Jahr zu laufen. Trug im letzten Jahr Einlagen. Allgem. Gesundheitszustand o. B. Gross, dick und unbeholfen. Länge 138 cm, Gewicht 42,6 kg (Dez. 1939). Muskelstärke i. allg. gewöhnlich. Rücken o. B. *Füsse: hochgradiger Pes valgus, maximaler Pes planus.* Mässiger Hall. valg. und Pes transv.-plan. Hochgradiges Gen. valg. Hat regelmässig an der Fussgymnastik teilgenommen. *Resultat:* Valgus- und Planusstellung nahezu aufgehoben, Naviculare hoch über den Weichteilen. Hall. valg. und Gen. valg. erheblich gebessert. Funktion gut. *Nahezu wiederhergestellt.* (s. Abb. 4, 4 a.)

Fall 14. B. B., 13 J., ♀. Lernte im Alter von 14 Mon. laufen. Allgem. Gesundheitszustand und Körperbau o. B. Länge

137 cm, Gewicht 26,9 kg (März 1939). Muskelstärke i. allg. gering, schlaffe Rückenhaltung. *Füsse: maximaler Pes valgus, maximaler Pes planus*, am linken Fuss etwas weniger ausgeprägt, unerheblicher *Pes transv.-plan.*, mässiges *Gen. valg.* Teilnahme an der Fussgymnastik regelmässig. *Resultat:* Valgus- und Planusstellung beseitigt, Naviculare hoch über den Weichteilen. *Gen.-valg.-Stellung* gebessert. Muskelstarke Füsse. *Wiederhergestellt.* (s. Abb. 5.)

Fall 16. S. L., 12 J., ♀. Lief mit 1 Jahr. Trug Plattfuss-einlagen im Alter von 8—10 Jahren. Allgem. Gesundheitszustand und Körperbau o. B. Hat Rachitis gehabt. Länge 138 cm, Gewicht 29,8 kg (Jan. 1940). Muskelstärke i. allg. gut. Rücken o. B. *Füsse: maximaler Pes valgus, maximaler Pes planus*, mässiger *Pes transv.-plan.* Hat regelmässig an der Fussgymnastik teilgenommen. *Resultat:* Valgus- und Planusstellung nahezu beseitigt, Naviculare hoch über den Weichteilen. Fusshaltung etwas unsicher, Funktion gut. *Gen. valg.* erheblich gebessert. *Nahezu wiederhergestellt.* (s. Abb. 6.)

Fall 24. N. H., 12 J., ♀. Lief mit 11 Mon. Hat im letzten Jahre Plattfuss-einlagen getragen. Allgem. Gesundheitszustand gut. Körperbau o. B., etwas dick. Länge 135 cm, Gewicht 38,2 kg (Jan. 40). Muskelstärke i. allg. beträchtlich. Rücken o. B. *Füsse: maximaler Pes valgus, maximaler Pes planus*, mässiger *Pes transv.-plan.* Nahm regelmässig an der Fussgymnastik teil. *Resultat:* Valgus- und Planusstellung aufgehoben, Naviculare einige Zentimeter über den Weichteilen, Spreizfuss erheblich gebessert. Kräftige, geschmeidige Füsse. *Wiederhergestellt.* (s. Abb. 7, 7 a.)

Fall 25. G. S., 12 J., ♀. Lief mit 15 Mon. Allgem. Gesundheitszustand o. B. Körperbau schwächlich. Länge 130 cm, Gewicht 25,8 kg (Nov. 1939). Muskelstärke i. allg. gering. Schlaffe Rückenhaltung. *Füsse: mässiger Pes valgus, maximaler Pes planus*, mässiger *Pes transv.-plan.* Knie o. B. Hat regelmässig an der Fussgymnastik teilgenommen. *Resultat:* Valgus- und Planusstellung beseitigt, Spreizfuss unerheblich gebessert. Muskelstarke Füsse. *Wiederhergestellt.* (s. Abb. 8, 8 a.)

Fall 69. M. L., 8 J., ♀. Lernte mit 11 Mon. laufen. Trug im letzten Jahre Einlagen. Allgem. Gesundheitszustand gut. Körperbau normal. Länge 126 cm, Gewicht 27 kg (Okt. 1940). Muskelstärke i. allg. gering. Schlaffe Rückenhaltung. *Füsse: maximaler Pes valgus, maximaler Pes planus*, mässiger *Pes transv.-plan.*, krumme Zehen. Hat sich während der Hälfte der Zeit an der Fussgymnastik beteiligt. *Resultat:* Valgus- und Planusstellung bei Einstellung der Füsse aufgehoben, Fusshaltung aber noch etwas unsicher. *Nahezu wiederhergestellt.* (s. Abb. 9.)

Fall 72. G. P., 8 J., ♀. Begann im Alter von 13 Mon. zu laufen. Hat seit dem zweiten Lebensjahre bis zum Anfang der Gymnastikbehandlung den ganzen Tag lang jahraus, jahrein Plattfusseinlagen getragen. Allgem. Gesundheitszustand o. B. Körperbau normal. Muskelstärke i. allg. gering. Sehr schlaffe Rückenhaltung. *Füsse: maximaler Pes valgus, maximaler Pes planus* (hochgradiger Fall). Leichtes Gen. valg. Hat drei Wochen lang vor der Nachuntersuchung an der Fussgymnastik teilgenommen. *Resultat:* Valgusstellung so gut wie beseitigt, Planusstellung beträchtlich gebessert. Fusshaltung unsicher. Allgem. Spannkraft erheblich gebessert, Gen. valg. besser. *Nahezu wiederhergestellt.* (s. Abb. 10.)

Die meisten derjenigen Kinder, welche nicht völlig wiederhergestellt worden waren, hatten die Fussübungen nicht von Anfang des Versuchs an mitgemacht oder sich aus verschiedenen Gründen nicht regelmässig an denselben beteiligt.

Als ein weiterer Vorteil der Behandlung ist zu verzeichnen, dass die Kinder durch die Stärkung ihrer Füße später zu den Besten beim gewöhnlichen Schulturnen sowie bei Wettkämpfen gehörten, während sie vorher die Schlechtesten gewesen waren. Auch bei den sonstigen Schularbeiten leisteten viele mehr als zuvor.

Auch die 40 Kinder, welchen keine Behandlung zuteil geworden war, wurden am Ende der Versuchszeit untersucht. Die Füße derselben hatten, wie zu erwarten war, dasselbe Aussehen wie beim Beginn des Versuchs. Wir hielten es daher für eine unnötige Ausgabe, Schlussbilder von denselben aufzunehmen.

Es war dann von Interesse, zu ermitteln, ob das gute Behandlungsergebnis dauerhaft wäre, oder ob die Füße der Kinder nach Beendigung der täglichen Übungen wieder in ihren alten Haltungsfehler verfallen würden. — Die Kinder erhielten beim Schulschluss im Frühjahr Anweisungen, ihre Füße daheim zu üben, während des Sommers möglichst viel barfuss zu gehen und sonst geeignete Schuhe zu tragen.

Im Herbst hatten sämtliche Kinder eine sehr gute Fusshaltung, und als sie im März 1942, drei Vierteljahre nach

Abschluss der Behandlungsperiode, wiederum untersucht wurden, war das Resultat ebenso befriedigend, bei mehreren hatte sich der Zustand sogar noch weiter gebessert. Bei dieser späteren Gelegenheit wurden auch von mehreren Kindern Lichtbilder aufgenommen, welche dies ersichtlich machen. Es ist zu bemerken, dass alle diese Kinder an dem gewöhnlichen Turnunterricht in der Volksschule teilgenommen und damit aus den Fussübungen Nutzen gezogen hatten, welche nach dem Versuch immer mehr in den üblichen Lehrplan eingelegt worden waren.

Fasse ich meine hier niedergelegten Erfahrungen in eine Beantwortung der in der Überschrift zur vorliegenden Arbeit gestellten Frage *zusammen*, so ergibt sich für mich, dass der Plattfuss im Kindesalter ohne Einlagen nicht nur behandelt werden *kann* sondern *muss*. — Der Grund dafür, dass die Einlagenbehandlung früher in so grossem Umfang auch bei Kindern angewandt wurde, liegt wohl wahrscheinlich in dem nicht ungewöhnlichen Fehltrail, das Kind sei ein Erwachsener in verkleinertem Massstab. Dabei übersieht man die spezielle Reaktionsweise des wachsenden Organismus und das grosse Selbstheilungsvermögen desselben, falls nur die Voraussetzungen dafür geschaffen werden.

Zusammenfassung.

Es wird darauf hingewiesen, dass der Plattfuss der Kinder von anderer Art ist als der der meisten Erwachsenen, und dass derselbe als ein Haltungsfehler des Fusses, nicht als eine Deformität, zu bezeichnen ist.

Über unsere heutige Auffassung des Mechanismus der Fuss-senkung wird ein kurzer Bericht erstattet.

Die Behandlung des Plattfusses im Kindesalter soll in einer Stärkung derjenigen Muskeln bestehen, welche die Haltung des Fusses bewahren. Es werden Autoren zitiert, welche dies betonen und auch auf den schädlichen Einfluss der Plattfuss-einlagen auf den Fuss hinweisen.

Im frühen Kindesalter besteht die Behandlung darin, dass die Füße der Kinder von jeglicher stützenden und hemmenden Bekleidung befreit werden, und dass die Kinder Gelegenheit erhalten, ihre Fussmuskulatur durch Bewegungen zu stärken. Über zwei auf diese Weise behandelte Fälle wird berichtet.

Die älteren Kinder werden mit systematischer Fussgymnastik behandelt. Ein Behandlungsversuch in grösserem Massstab wurde an einer der Stockholmer Volksschulen vorgenommen. 80 Kinder mit ausgesprochenem Plattfuss wurden ausgewählt, und 40 von diesen erhielten eine Zeitlang täglich Fussgymnastik. Die ausgeführten Fussübungen werden in Kürze beschrieben. Das Resultat war, dass 31 von den 40 Kinder praktisch wiederhergestellt und 9 gebessert wurden. Dieses gute Ergebnis erwies sich bei drei und neun Monaten nach Abschluss der Behandlungsperiode vorgenommenen Nachuntersuchungen als beständig. Ein eingehenderer Bericht mit Lichtbildern wird über 10 der behandelten Fälle erstattet.

Schrifttum.

- FRÄNKEL: Plattfussbehandlung beim Klein- und Schulkind. Zeitschr. f. Schulgesundheitspf. u. soz. Hyg. 1928: 41: 281. — HOHMAN: Fuss und Bein. Bergmann, München. 1934. — HYBINETTE: Några ord om plattfots-terapien med särskild hänsyn till speciella gymnastikövningars betydelse för densamma. Nord. Med. Tidskr. 1934: 7: 699 (auf Schwedisch). — LANGE: Lehrbuch der Orthopädie. Fischer, Jena. 1928. — NORDENFELT: Om plattfot i barnåldern. Svenska läk. tidning. 8: 1939. (Auf Schwedisch). — —: Children's shoes. Acta Ped. 1939: 25: 220. — SCHEDE: Hygiene des Fusses. Thieme, Leipzig. 1935. — SCHÜLLER: Leitfaden der orthopädischen Krankheiten, Barth, Leipzig, 1938. — SEVERIN: Ett inlägg om inlägg. Sektionens för pediatrik och skolhygien förhandlingar 1939—40. Nordisk Medicin 1940. (Auf Schwedisch). — SPITZY: Der sogenannte Plattfuss im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. 1931: 2: 1. — THOMSEN: Kampf der Fusschwäche. Lehman, München 1940. — —: Über Kinderschuhwerk. Zeitschr. f. Orthop. 1937: 66: 25. — WILHELM: Orthopädische Fussgymnastik. Ein Beitrag zur Behandlung des jugendlichen Knick- bzw. Knicksenkfusses. Gmelin, München. 1937.

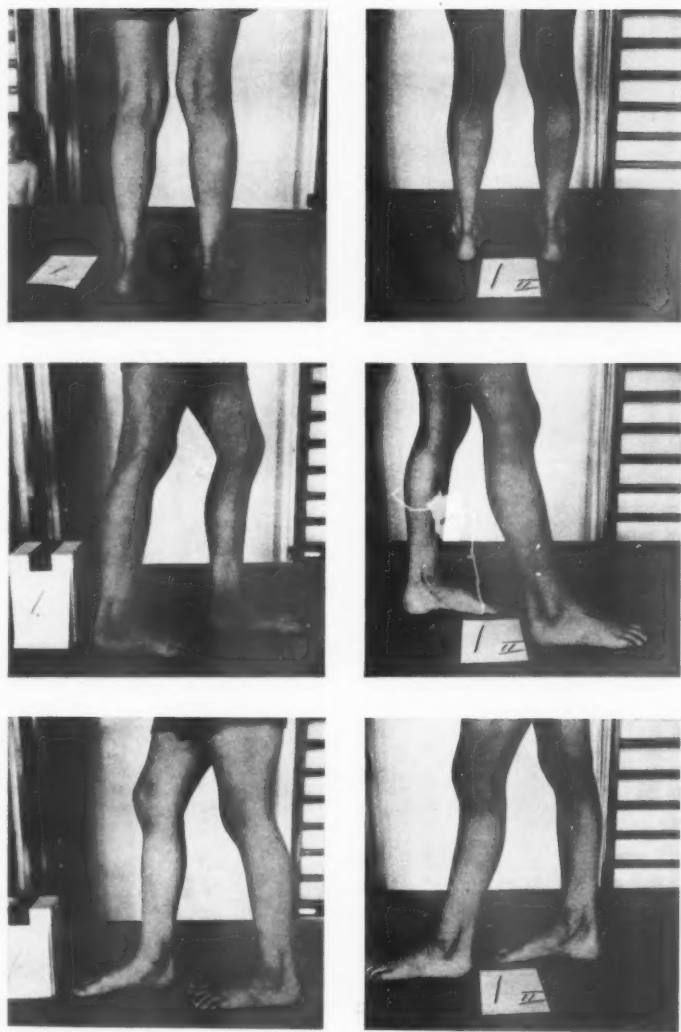


Abb. 1. Fall 1. Links vor, rechts nach 7wöchiger Gymnastikbehandlung.

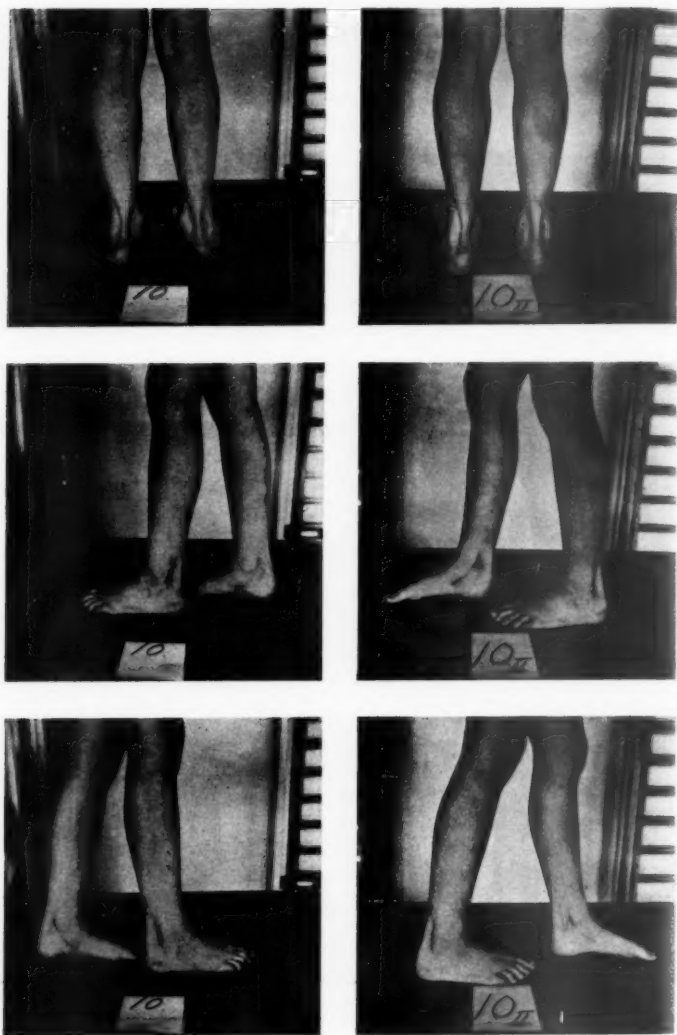


Abb. 2. Fall 10. Links vor, rechts nach 4wöchiger Gymnastikbehandlung.

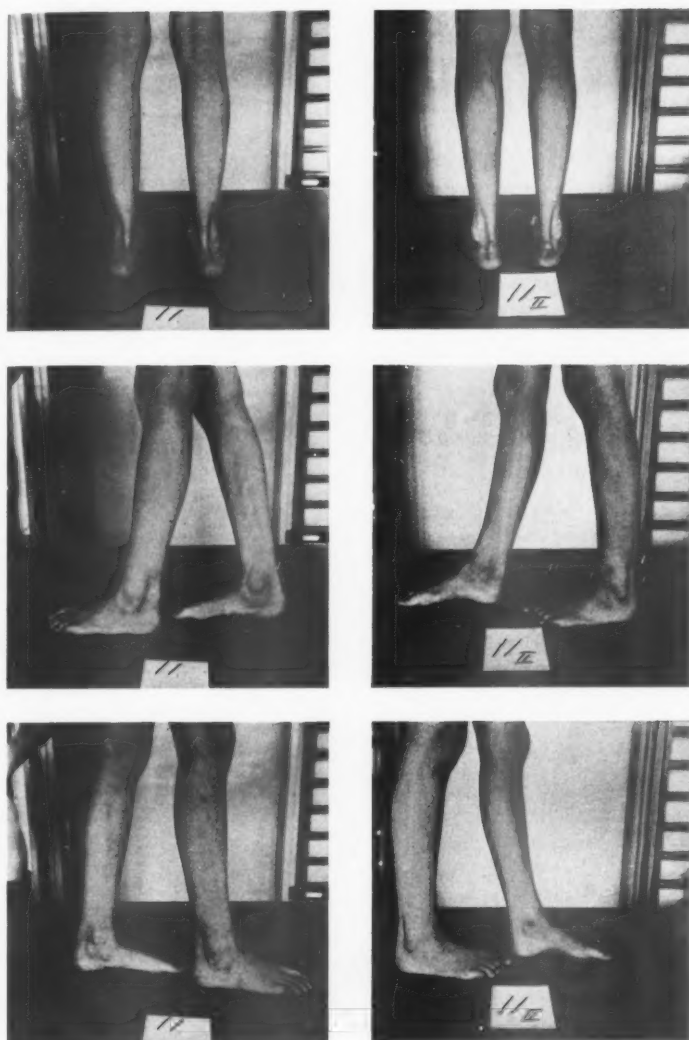


Abb. 3. Fall 11. Links vor, rechts nach 7wöchiger Gymnastikbehandlung.

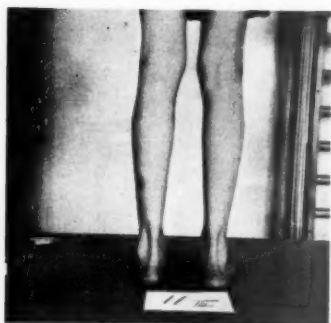


Abb. 3 a. Fall 11. Drei Vierteljahre nach Abschluss der Behandlungsperiode.

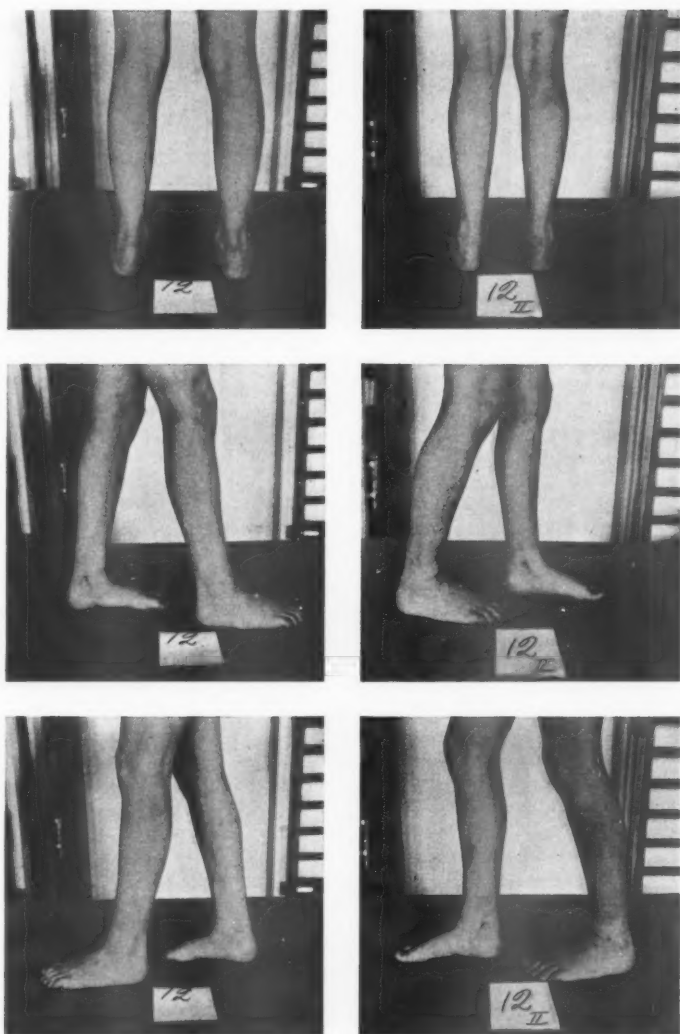


Abb. 4. Fall 12. Links vor, rechts nach 7wöchiger Gymnastikbehandlung.
8-42465. *Acta paediatrica*. Vol. XXX.

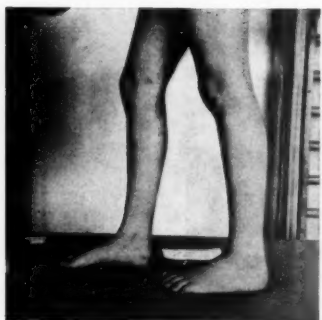


Abb. 4 a. Fall 12. Drei Vierteljahre nach Abschluss der Behandlungsperiode.
(Platz des Os naviculare am linken Fuss markiert).

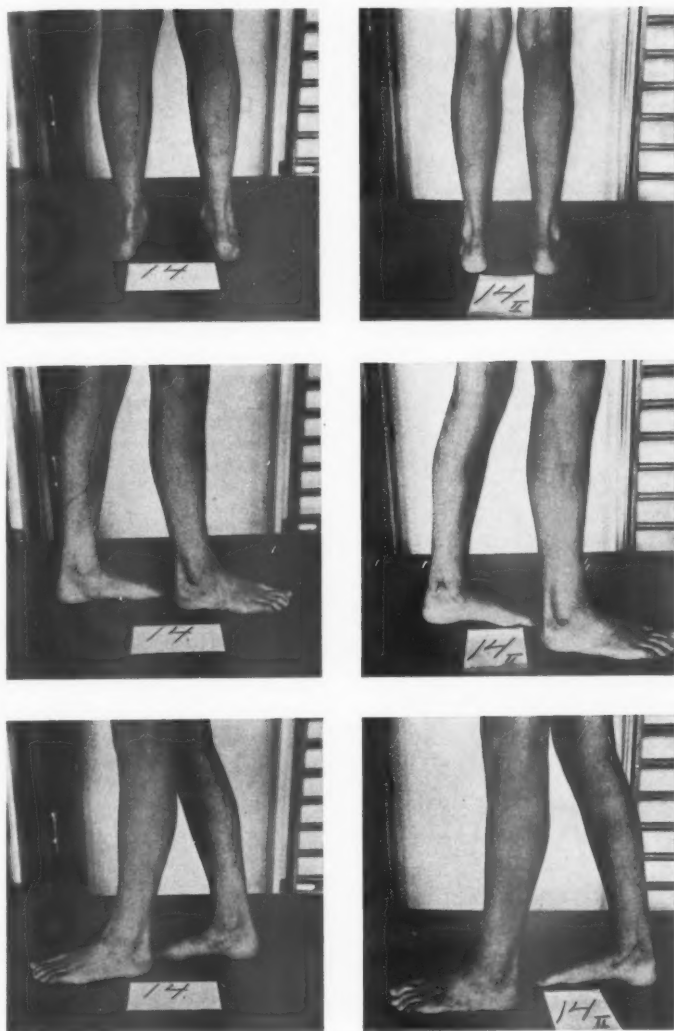


Abb. 5. Fall 14. Links vor, rechts nach 7wöchiger Gymnastikbehandlung.

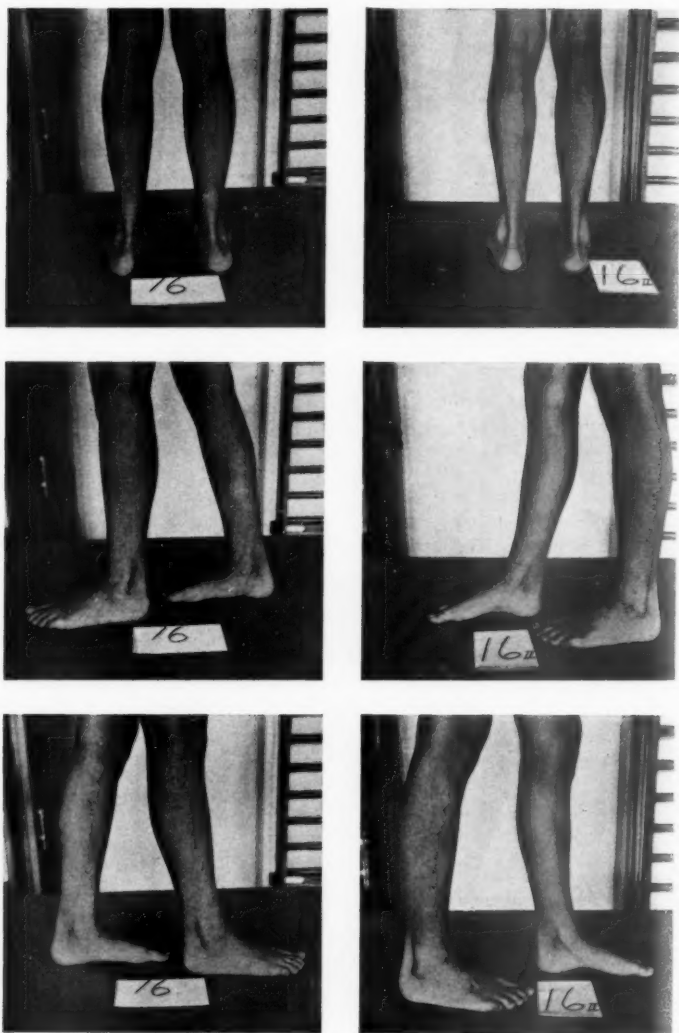


Abb. 6. Fall 16. Links vor, rechts nach 7wöchiger Gymnastikbehandlung.

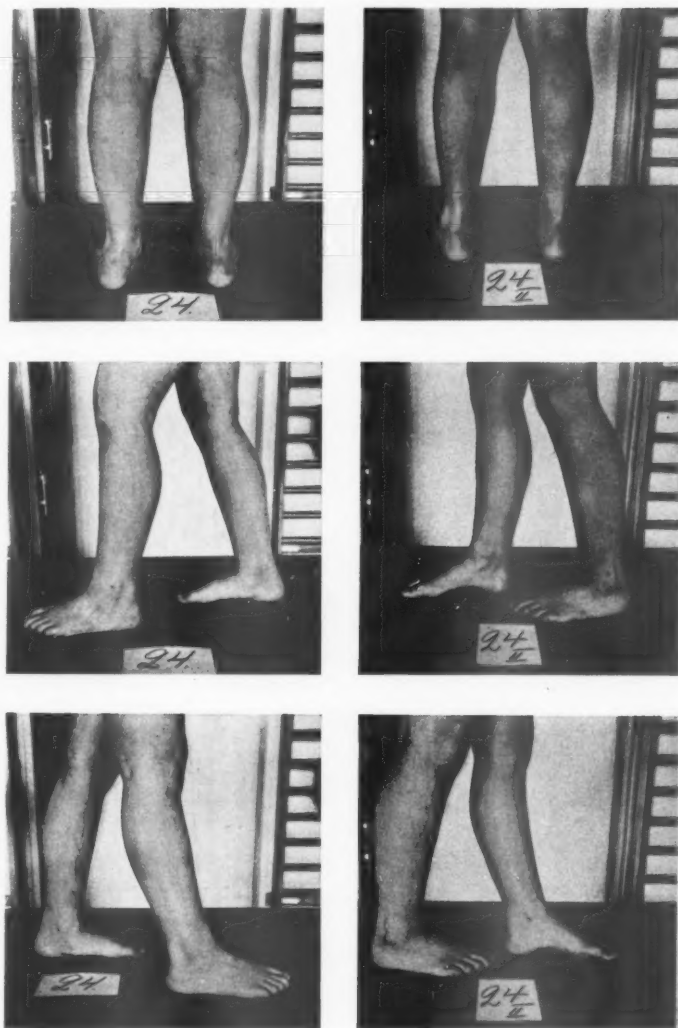


Abb. 7. Fall 24. Links vor, rechts nach 7wöchiger Gymnastikbehandlung.



Abb. 7 a. Fall 24. Drei Vierteljahre nach Abschluss der Behandlungsperiode.

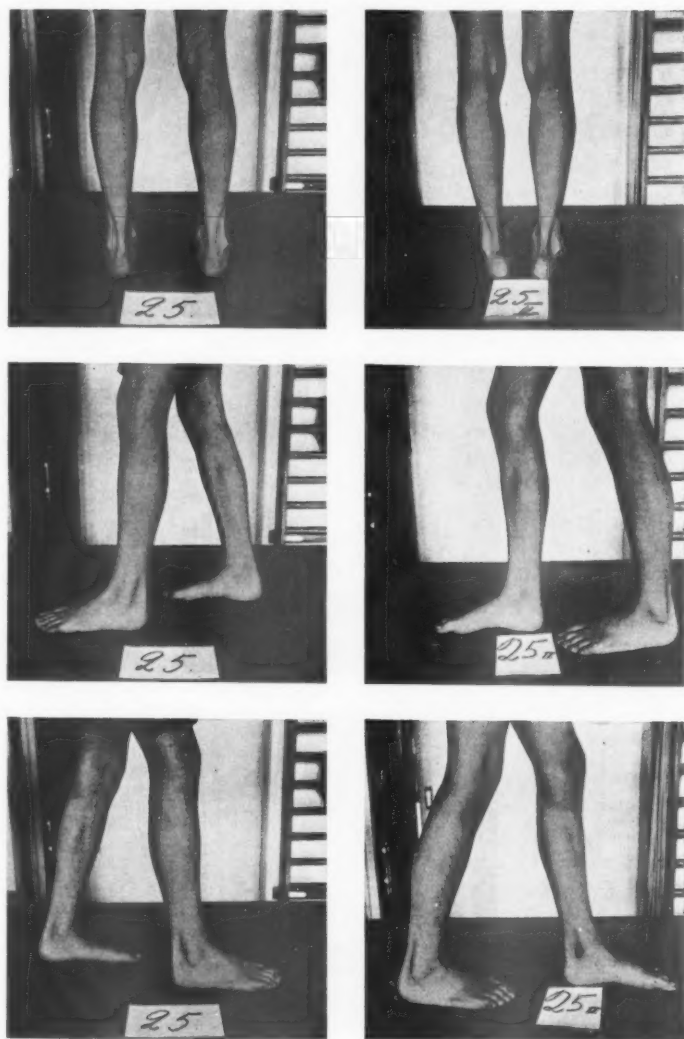


Abb. 8. Fall 25. Links vor, rechts nach 7wöchiger Behandlung.

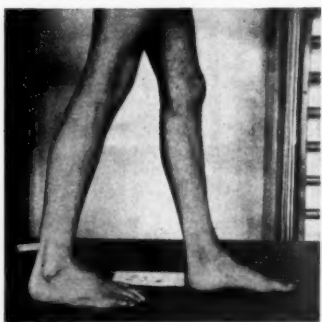
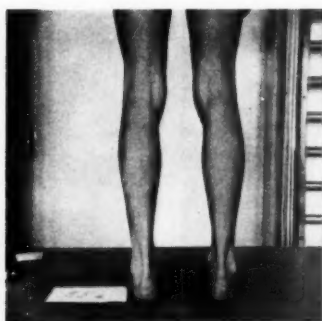


Abb. 8 a. Fall 25. Drei Vierteljahre nach Abschluss der Behandlungsperiode.

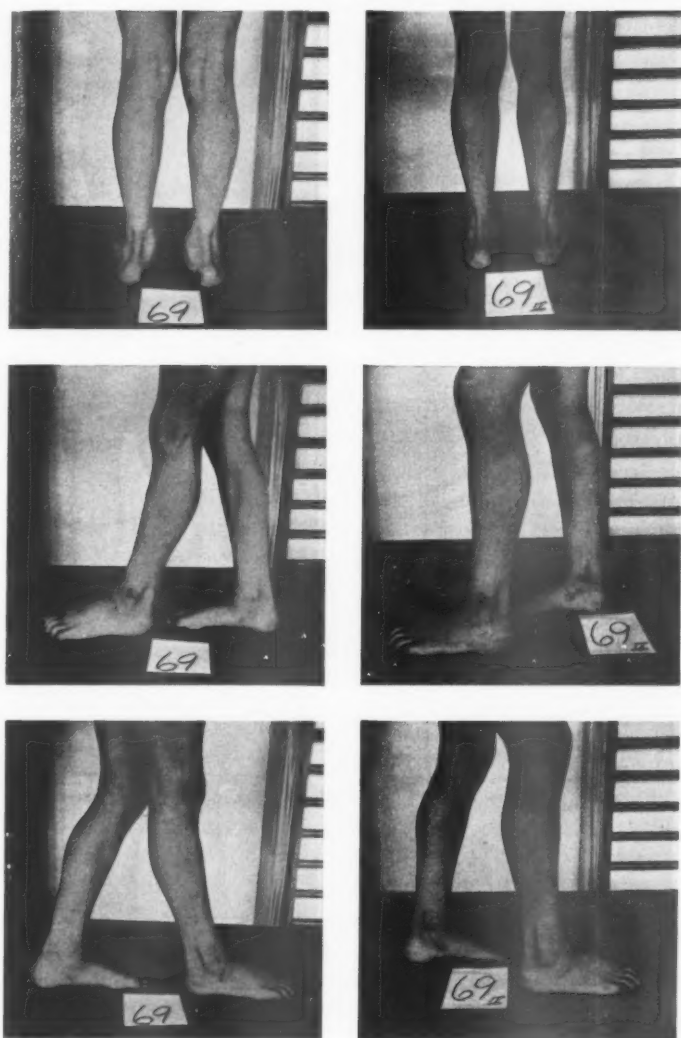


Abb. 9. Fall 69. Links vor, rechts nach $3\frac{1}{2}$ wöchiger Gymnastikbehandlung.

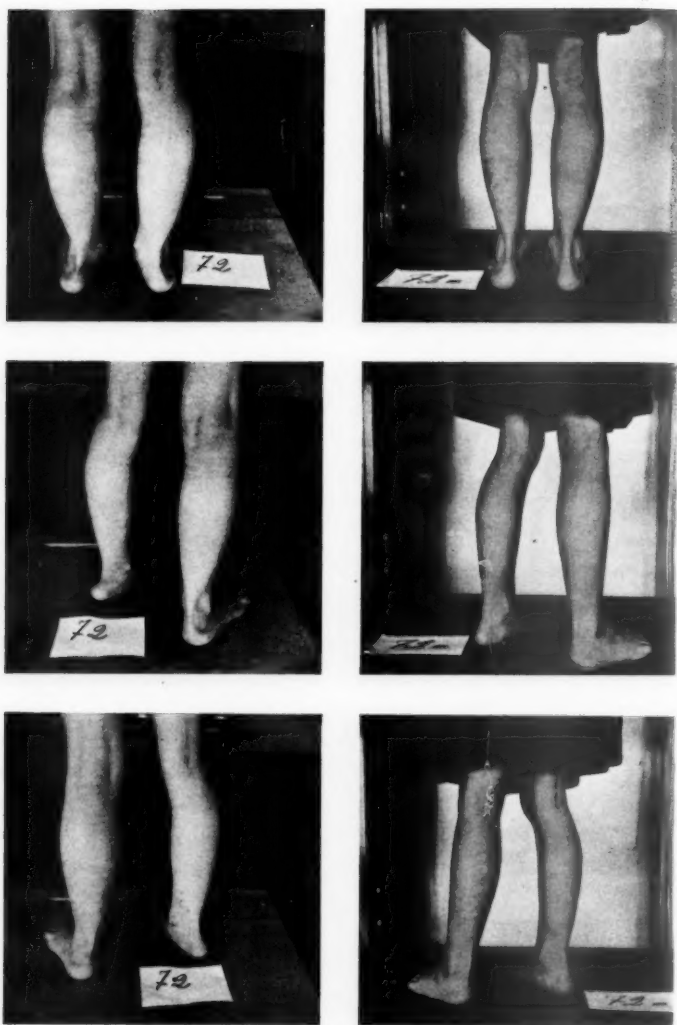


Abb. 10. Fall 72. Links vor der Gymnastikbehandlung (nachdem das Kind 6 Jahre lang Plattfusseinlagen getragen hatte). Rechts drei Vierteljahre nach Abschluss der Behandlungsperiode.

Komplikationen seitens des Zentralnervensystems bei Morbilli.

Von
BERTIL ROOS.

In Anbetracht der Häufigkeit der Masern sind Komplikationen seitens des Zentralnervensystems bei dieser Krankheit als verhältnismässig selten zu bezeichnen. Die medizinischen Lehrbücher erwähnen das Vorkommen solcher Komplikationen nur sehr kurz, und auch die Darstellungen der Handbücher sind nicht sehr ausführlich. In der VI. Aufl. von v. Plaundler-Schlossmanns Handbuch der Kinderheilkunde geben ZEPPERT und v. GRÖER eine kurz gehaltene Beschreibung und STERTZ gibt im Handbuch der Neurologie von Bumke und Foerster eine Übersicht, die sich im wesentlichen an BOENHEIMS Zusammenstellung nervöser Erscheinungen bei Morbilli hält. Andere grössere Zusammenstellungen solcher Fälle haben FORD sowie PETERMAN u. FOX geliefert. FORD hat 116 aus dem Schrifttum zusammengestellten Fällen 12 eigene hinzugefügt.

Die Symptomatologie ist nach den obenerwähnten Darstellungen sehr wechselvoll, je nachdem, welche Teile des Zentralnervensystems angegriffen sind. Es sind Fälle beschrieben worden, bei denen nur eine meningeale Reizung festzustellen war (BOENHEIM, FORD). Gewöhnlich bestehen zugleich mit den Reizerscheinungen seitens der Meningen verschiedene Symptome, die sich durch Veränderungen des Rückenmarks oder verschiedener Teile des Gehirns erklären lassen. Es können sowohl spastische als schlaaffe Lähmungen vorkommen, ebenso verschiedene Reflexstörungen, Krampfanfälle,

komatöse Zustände, extrapyramidale Erscheinungen, Kleinhirnsymptome, Blindheit, psychische Zustände usw. Die meisten Fälle dürften durch die Begriffe Meningoencephalitis und Meningomyelitis (in gewissen Fällen Meningoencephalomyelitis) gedeckt werden. Es ist nicht immer ganz leicht, im Einzelfall die Detaildiagnose zu stellen. Man pflegt daher für alle einschlägigen Zustände die Bezeichnung Meningoencephalitis zu gebrauchen. In Fällen, wo man klinisch nur eine meningeale Reizung (seröse Meningitis) nachweisen kann, ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass zugleich eine subklinische Encephalitis oder Myelitis vorliegt. Pathologisch-anatomisch hat man bei der Masernencephalitis Bilder gesehen, die in vielem mit dem bei postvaccinaler Encephalitis übereinstimmen.

Aus Schweden scheint der erste Fall von Masern mit Komplikation seitens des Zentralnervensystems von PETRÉN 1897 beschrieben worden zu sein. Dieser nennt jedoch einen von KJELLBERG 1876 beschriebenen Fall mit Paresen, bei denen es sich um Komplikationen von Morbilli gehandelt haben kann. Im Jahre 1925 beschrieb BERGENFELDT zwei schwedische und einen dänischen Fall von Masernmyelitis. LICHTENSTEIN veröffentlichte 1932 vier Fälle von Masern mit Komplikationen vom Zentralnervensystem aus dem Stockholmer Epidemiekrankenhaus, und im Jahre 1937 beschrieb LILLIESTIERNA weitere fünf Fälle aus demselben Krankenhaus. Schliesslich hat BEKELIUS 1937 sechs von ihm auf Gotland beobachtete Fälle veröffentlicht.

Im Stockholmer Epidemiekrankenhaus pflegen während der Masernepidemien für Morbillifälle mit Komplikationen verschiedener Art sowie für solche Patienten mit Masern, die aus sozialen Gründen Krankenhauspflege brauchen, Betten zur Verfügung zu stehen. Masernepidemien sind in Stockholm seit 1927 in Abständen von etwa 4 Jahren aufgetreten. Die letzten 4 Epidemien fielen in die Jahre 1927—1928, 1931—1932, 1935—1936 und schliesslich die letzte in die Zeit vom Herbst 1940 bis zum Sommer 1941 einschliesslich.

Ab 1927 sind im Epidemiekrankenhaus insgesamt 3052 Patienten mit Masern behandelt worden. Während des gleichen

Zeitraums wurden 18 Fälle mit Komplikationen seitens des Zentralnervensystems gezählt. Drei unsichere Fälle, zwei aus dem Jahre 1928, der dritte von 1941, bleiben hierbei unberücksichtigt. Die Verteilung der Masernfälle insgesamt und die der Fälle mit Komplikationen auf die einzelnen Jahre ist aus Tabelle 1 zu ersehen.

Tabelle 1.

Jahr	Zahl d. Fälle mit Masern im Krankenhaus	Zahl d. Fälle mit Komplika- tionen vom Zen- tralnervensystem
1927	449	1
1928	230	—
1929	9	—
1930	1	—
1931	145	1
1932	369	5
1933	4	—
1934	2	—
1935	168	—
1936	841	5
1937	0	—
1938	1	—
1939	0	—
1940	391	2
1941	443	4
	3053	18

Bestimmt sind diese 18 Fälle nicht alle Fälle von Masern mit Komplikationen seitens des Zentralnervensystems, die während der besagten Zeit in Stockholm vorgekommen sind. So erwähnte LICHTENSTEIN anlässlich einer Debatte in der Schwedischen Vereinigung für Innere Medizin 1941, dass er persönlich vier derartige Fälle während der Masernperiode 1940—1941 gesehen habe. Es gibt also Fälle, die in anderen Krankenhäusern als dem Epidemiekrankenhaus gelegen

haben, und wahrscheinlich sind ausserdem leichtere Fälle zu Hause gepflegt worden. Ferner dürften vermutlich eine Reihe leichter Fälle nicht diagnostiziert worden sein. Aus diesen Gründen ist es nicht leicht, zu einer sicheren Auffassung über die wahre Anzahl dieser Komplikationen zu kommen. Weiter ist es ebenso schwierig festzustellen, wie oft diese Komplikationen bei Morbilli vorkommen, da es keine Statistik über die Anzahl der Fälle von Masern gibt. Doch scheinen Komplikationen dieser Art, nach den Zahlen des Stockholmer Epidemiekrankenhauses und Angaben von anderer Seite zu urteilen, doch nicht seltener zu sein, als dass nicht bei jeder grösseren Masernepidemie einige Fälle vorkommen dürften, weshalb viele Ärzte mit diesen Krankheitsfällen in Berührung kommen können. Eine kurze Übersicht über die 18 vorgenannten Fälle aus dem Stockholmer Epidemiekrankenhaus dürfte daher vielleicht gerechtfertigt sein. (Wie schon erwähnt, sind vier der frühesten Fälle schon von LICHTENSTEIN 1932 veröffentlicht und die fünf Fälle des Jahres 1936 von LILLIESTIERNA beschrieben worden.)

Tabelle 2 gibt eine Zusammenstellung dieser 18 Fälle von Masern mit Komplikationen seitens des Zentralnervensystems. Die Tabelle verzeichnet neben den wichtigsten neurologischen Symptomen das Geschlecht und Alter der Patienten. Ausserdem ist angegeben, an welchem Tage des Krankheitsverlaufes Nervensymptome zuerst beobachtet worden sind. Unter Erkrankungsstag 2 z. B. ist also zu verstehen, dass neurologische Symptome am Tage nach dem Auftreten des Morbilli-Exanthems festgestellt wurden.

Versucht man, die Fälle nach ihrer Schwere zu gruppieren, was unter Berücksichtigung der Symptome und des Verlaufs möglich sein dürfte, so müssen 9 Fälle als schwere Krankheitszustände bezeichnet werden (Fall 1, 2, 3, 6, 7, 9, 11, 14 und 17), 5 Fälle als mittelschwer (Fall 4, 8, 13, 15 und 16) und nur 4 Fälle als verhältnismässig leicht (Fall 5, 10, 12 und 18). Sämtliche hatten bei Beginn der Komplikation einige Tage lang Fieber. Temperaturen über 40° hatten drei schwerkranke Patienten (1, 7 und 14), von denen Fall 1 gleichzeitig

Tabelle 2.

Die am Stockholmer Epidemiekrankenhaus in den Jahren 1927—1941 behandelten Fälle von Masern mit Komplikationen seitens des Zentralnervensystems.

Tgb.-Nr.	Alter in Jahren	Geschlecht	Erkrankungstag (vgl. den Text)	Wesentliche Nervensymptome	Bemerkungen
2008/1927	11	♀	6	Einen Tag lang soporöser Zustand, dann einen weiteren Tag lang psychisch etwas unklar. Leichte Nackenstarre und Kernig schwach pos. Abakterielle Meningitis. Schnell vorübergehende mässige Parese des li. Beines, leichte Parese des r. Beines und Babinski beiderseits pos. 4täg. Blasenparese. Vorübergehend pos. Romberg und Ataxie der Beine. Zeitweilig Strabismus und Doppelsehen.	Während der ersten Krankheitstage auch Bronchopneumonie. Nach 29täg. Krankenhausaufenthalt gesund entlassen.
1216/1931	8	♀	6	Anhaltender Anfall von allgemeinen klonischen und tonischen Krämpfen mit Inkontinenz und tiefer Bewusstlosigkeit. Nach dem Anfall einige Stunden somnulent, dann etwa einen Tag lang psychische Unklarheit, während dieser ein schnell vorübergehender Verwirrungszustand mit Desorientierung, psychischer Agitation und motorischer Unruhe. Einmal Halluzinationen. Zeitweiliger Ausfall der Bauchreflexe. Abakterielle Meningitis.	Nach 17täg. Krankenhausaufenthalt symptomatenfrei entlassen.
39/1932	12	♀	6	Anfänglich Benommenheit und sehr starker Kopfschmerz. Allgemeinzustand stark mitgenommen, vorübergehend psychisch unklar. Starke Hyperästhesie. Starke Nackenstarre. Kernig pos. Abakterielle Meningitis. Vorübergehend schlaffe Paresen der Arme	Nach 70täg. Krankenhausaufenthalt gesund entlassen.

Forts.

Fall	Tbg.-Nr.	Alter in Jahren	Geschlecht	Erkrankungstag (vgl. den Text)	Wesentliche Nervensymptome	Bemerkungen
					und Beine, zeitweiliger Ausfall der Bauch-, Patellar- und Achillesreflexe. 9 Tage lang Blasenparese.	
4	114/1932	2	♀	4	Kurzdauernde Krämpfe und Benommenheit. Mässige Nackenstarre. Abakterielle Meningitis. Vorübergehend mässige schlaffe Paresen der Beine sowie leichte Parese des li. Armes. Zeitweiliger Ausfall der Bauch- und Patellarreflexe sowie Babinski beiderseits pos.	Während der ersten Krankheitsstage auch Bronchopneumonie. Nach 63täg. Krankenhausaufenthalt gesund entlassen.
5	475/1932	8	♂	5	Nach Kopfschmerzen und Erbrechen trat Desorientierung auf; der Kranke antwortete nicht auf Ansprechen, motorische Unruhe, unverständliches Stammeln, Inkontinenz. Nach etwa 4 Stunden wieder geordnet. Abakterielle Meningitis.	Nach 2täg. Krankenhausaufenthalt zu weiteren Pflege nach Hause entlassen.
6	529/1932	11	♀	4	Nach Schwindel Anfall von tonischem Krampf der Arme und Beine, tiefe Bewusstlosigkeit, Inkontinenz. Nach dem Anfall sehr verstärkter Tonus der Extremitätenmuskulatur sowie Trismus, Hyperästhesie, bei Berührung Opistotonusstellung. Abakterielle Meningitis. Die Kranke lag 2 Tage bewusstlos, dann einige Tage benommen. Schnell vorübergehende Halluzinationen. Leichte Ataxie. Vorübergehender Ausfall der Patellar- und Achillesreflexe. Am ersten Krankenhaustage war Almén pos. und sowohl Liquoral als Blutzucker waren erhöht, »Zuckerstich«.	Nach 14täg. Krankenhausaufenthalt gesund entlassen. Vom 2. Krankenhaustag an Blutzuckerwerte normal und Almén neg.
7	824/1932	21	♀	5	Zunehmende Benommenheit und Apathie, Bewusstlosigkeit. Nacken-	Exitus 2 Tage nach Einsetzen der

Forts.

Fall	Tbg.-Nr.	Alter in Jahren	Geschlecht	Erkrankungstag (vgl. den Text)	Wesentliche Nervensymptome	Bemerkungen
					starre, Lasègue beiderseits pos. Abakterielle Meningitis. Ausfall der Bauch- und Patellarreflexe. Nach 2 Tagen zunehmende Cyanose und zeitweiliges Aussetzen der Atmung, nach weiterer Zunahme der Cyanose und schwächer werdendem Puls Exitus. Am 2. Krankheitstag erhöhter Blutzuckerwert.	Symptome. Almén neg.
8	234/1936	3	♂	2	Krampfanfälle mit Bewusstlosigkeit, Zungenbiss und Inkontinenz. Anschliessend etwa einen Tag lang Benommenheit. Nackenstarre. Nyctagmus. Schnell vorübergehende Paresen des rechten Armes und Beines sowie rechts Babinski pos.	Nach 30täg. Krankenhausaufenthalt gesund entlassen.
9	494/1936	15	♀	2	Nach kurzdauernden Krampfanfällen anhaltende Benommenheit und Sopor. Nackenstarre. Abakterielle Meningitis. Ausfall der Bauchreflexe. Babinski beiderseits pos. Patellar- und Fussklonus, verstärkte Patellarreflexe. Ein Jahr später noch Geh- und Sprachstörungen und wahrscheinlich eine gewisse psychische Abstumpfung (möglicherweise durch ein anderes Nervenleiden bedingt).	Nach 12 Tagen in eine Nervenklinik verbracht. Vor der Masernkrankheit hatte sie Acusticusneuritis mit Taubheit und Gleichgewichtsstörung.
10	947/1936	7	♂	3	Erbrechen, Zuckungen in Armen und Beinen. Kurze psychische Unklarheit. Später rhythmische Pro- und Supinationsbewegungen der Unterarme, verstärkter Muskeltonus, verstärkte Sehnen- und Periostreflexe. Nackenstarre, Kernig pos. Abakterielle Meningitis.	Nach 13täg. Krankenhausaufenthalt zu weiterer Pflege nach Hause entlassen.
11	1617/1936	8	♂	3	Lange anhaltender Anfall mit allgemeinen Krämpfen und Bewusstlosigkeit, Déviation conjuguée.	Nach 7täg. Krankenhausaufenthalt zu weiterer Pflege

Forts.

Fall	Tbg.-Nr.	Alter in Jahren	Geschlecht	Erkrankungstag (vgl. den Text)	Wesentliche Nervensymptome	Bemerkungen
					Bei der Ankunft im Krankenhaus tief bewusstlos, lichtstarre Pupillen, langsame schnarchende Atmung. Nackenstarre, Kernig beiderseits pos. Das Bewusstsein kehrte nach einigen Stunden zurück. 4täg. Blasenparese. Am ersten Tage erhöhter Blutzuckerwert (Zuckerstich?).	nach Hause entlassen. Almén neg
12	1713/1936	4	♂	4	Kopfschmerz, Apathie, Nackenstarre, Kernig pos. Abakterielle Meningitis. Von Geburt an taub.	Nach 21täg. Krankenhausaufenthalt symptomfrei entlassen.
13	2712/1940	5	♂	16	Schmerzen in Armen, Beinen und Nacken. Optische Halluzinationen, psychische Agitation. Leichte psychische Unklarheit.	Nach 5täg. Kranksein ins Krankenhaus aufgenommen. Nach 9täg. Krankenhausaufenthalt symptomfrei entlassen.
14	2912/1940	5	♀	3	Nach leichter Benommenheit, die einige Stunden währte, Erbrechen und dann ein lange anhaltender Anfall von allgemeinen Krämpfen und tiefer Bewusstlosigkeit, Trachealrasseln. Atmungsstillstand. Lichtstarre Pupillen, 2 Tage lang Bewusstlosigkeit, dann ein paar Tage lang leichtere Benommenheit. Während des ersten Tages drei kurze Krampfanfälle. Abakterielle Meningitis. Vorübergehend etwas verstärkter Tonus im r. Arm und Bein sowie Babinski pos. links. Nystagmus. Die ersten beiden Tage erhöhte Liquor- und Blutzuckerwerte, »Zuckerstich«.	Nach 52täg. Krankenhausaufenthalt symptomfrei entlassen. Bei der Nachuntersuchung etwa 2 Mon. später war die Patientin gesund.
15	613/1941	8	♂	3	Stiche im ganzen Körper, hauptsächlich in den Beinen und im Rücken. Starke Hyperästhesie,	Nach 38täg. Krankenhausaufenthalt symptomfrei ent-

Forts.

Tbg.-Nr.	Alter in Jahren	Geschlecht	Erkrankungstag (vgl. den Text)	Wesentliche Nervensymptome	Bemerkungen
				Überempfindlichkeit gegen Geräusche. Nackenstarre, Kernig pos. Abakterielle Meningitis. Vorübergehend ausgedehnte schlaffe Paresen der Beine. Zeitweiliger Ausfall der Bauch- und Kremasterreflexe, Babinski beiderseits pos. Vorübergehend Nystagmus und Doppelsehen. 23 Tage lang Blasenparese. Leichte Halluzinationen.	lassen. Bei der Nachuntersuchung fast 2 Mon. später Babinski beiderseits unsicher. Sonst o. B.
1095/1941	10	♂	7	Schmerzen in Beinen, Füßen und Kopf. Hyperästhesie, Überempfindlichkeit gegen Geräusche. Nackenstarre, Kernig pos. Abakterielle Meningitis. Vorübergehend mässige schlaffe Parese des li. Beins, leichte Parese des. r. Fusses. Zeitweiliger Ausfall der Patellar-, Achilles-, Kremaster- und Bauchreflexe. 5 Tage lang Blasenparese. Vorübergehend Nystagmus. Bei der Entlassung war der Gang allmählich unsicher. Fünf Wochen später war der li. Achillesreflex schwächer als r.	Nach 30täg. Krankenhausaufenthalt entlassen. Noch 5 Wochen später ist der li. Fuss schnell ermüdbar; es ist keine Parese nachzuweisen.
1136/1941	7	♀	5	4 Tage lang bewusstlos, Inkontinenz, reagierte auf Nadelstiche. Nach dem Aufwachen Apathie. Mässige Nackenstarre. Kernig pos. Abakterielle Meningitis. Zeitweiliger Ausfall der Bauchreflexe und geschwächter r. Patellarreflex. Babinski beiderseits pos.	Nach 29täg. Krankenhausaufenthalt zu weiterer Pflege zu Hause symptomfrei entlassen. 5 Wochen später unsichere Bauchreflexe, sonst o. B.
2079/1941	20	♂	3?	Kopfschmerz, Benommenheit, leichte Nackenstarre. Abakterielle Meningitis.	Nach 23täg. Krankenhausaufenthalt entlassen, anschliessend weitere 2 Wochen in einem Militärlazarett.

eine Bronchopneumonie hatte. Die verhältnismässig leichten Fälle (5, 10, 12 und 18) hatten nur subfebrile Temperaturen. Die übrigen Patienten hatten eine Höchsttemperatur von etwa 39°. Auch NEAL und APPELBAUM haben Fieber als ein fast konstantes Symptom bei der Erkrankung festgestellt.

Von den 18 Fällen betrafen je 9 weibliche und männliche Patienten. Die beiden ältesten waren 21 und 20 Jahre. Eine Patientin war 15 Jahre alt, alle übrigen waren unter 13 Jahre alt. Die jüngste Patientin war ein 2jähriges Mädchen. Bei der Mehrzahl der Fälle handelt es sich also um Kinder, wie bei einer so ausgesprochenen Kinderkrankheit, wie es die Masern sind, auch nicht anders zu erwarten war. v. GRÖBER gibt an, diese Komplikationen kämen bei Kindern bis zu 9 Jahren vor, und PETERMAN u. Fox hatten unter 27 Fällen nur einen, der über 10 Jahre alt war. Aus unserem Material geht jedoch hervor, dass auch Erwachsene, die die Masern bekommen haben, von den in Rede stehenden Komplikationen befallen werden können. Dies erhellt auch einwandfrei aus FORDS Zusammenstellung, wo das Alter in 12 von insgesamt 124 Fällen mit bekanntem Alter über 12 Jahre betrug. Der älteste Patient war 40 Jahre, fünf andere waren zur Zeit der Erkrankung 20—24 Jahre alt. Der jüngste Patient in FORDS Material war nur 6 Monate.

In der Hälfte unserer Fälle setzten die Nervensymptome akut ein, während der Krankheitsbeginn bei den übrigen mehr schleichenden Charakter hatte. Mit einer Ausnahme begannen die Nervenerscheinungen in sämtlichen Fällen 1—6 Tage nach dem Auftreten des Exanthems. In Fall 13 zeigten sich die ersten nervösen Symptome erst am 15. Tage nach Beginn der Masern. ZAPPERT gibt an, die Nervenerscheinungen begannen 3—5 Tage nach dem ersten Auftreten des Exanthems, während NEAL u. APPELBAUM angeben, die ersten neurologischen Symptome träten gewöhnlich auf, während das Exanthem noch vorhanden sei oder einige Tage nachher, doch könnten bisweilen auch zwei Wochen vergehen. PETERMAN u. Fox fanden in ihrem Material, dass die Komplikationen etwa am 4. Tage nach Auftreten des Exanthems einsetzten. Nach

STERTZ treten die Symptome in manchen Fällen erst einige Wochen nach dem Exanthem auf. Dass dies wirklich der Fall sein kann, scheint aus FORDS Zusammenstellung hervorzugehen, die vier Patienten mit einem Intervall von 4–6 Wochen zwischen dem Auftreten des Exanthems und dem der Nervenkomplikationen verzeichnet. Bei nicht weniger als 12 Patienten betrug das entsprechende Intervall 14 Tage oder mehr. Unser Fall mit Nervensymptomen erst am 16. Tage nach dem Ausbruch des Exanthems scheint also nichts besonders Ungewöhnliches zu sein.

Die zahlreichen verschiedenen Nervenerscheinungen, die bei unseren 18 Fällen festgestellt worden sind, machen ein sehr wechselvolles Krankheitsbild aus. Nicht weniger als fünf Fälle (Fall 2, 6, 8, 11 und 14) erkrankten unter *schweren Krampfanfällen mit tiefer Bewusstlosigkeit*, die einige Stunden bis 2 Tage andauerten, worauf gewöhnlich für einen weiteren Tag ein *Zustand der Benommenheit* folgte. Leichtere Krämpfe wurden bei zwei Patienten (Fall 4 und 9) beobachtet. In drei anderen Fällen (1, 7 und 17) wurde eine anhaltende *tiefe Bewusstlosigkeit*, doch ohne Krämpfe, verzeichnet. In weiteren 5 Fällen (3, 4, 9, 12 und 18) hat Benommenheit ohne tiefere Bewusstlosigkeit bestanden. *Psychische Unklarheit* von kurzer Dauer ist in zwei Fällen (3 und 10) vorgekommen. *Blasenparese* hatten 5 Patienten (Fall, 1, 3, 11, 15 und 16), davon zwei 4 Tage lang, einer 5 Tage, einer 9 Tage und einer nicht weniger als 23 Tage. Bei zwei Patienten (7 und 14) trat eine Atmungslähmung ein. Vorübergehende *schlaffe Paresen* der Extremitäten wurden bei 6 Patienten beobachtet (Fall 1, 3, 4, 8, 15 und 16). *Babinski* war bei 8 Patienten *positiv* (Fall 1, 4, 8, 9, 11, 14, 15 und 17), bei 6 von diesen bilateral. Ein *Ausfall der Bauchreflexe* ist in 8 Fällen (2, 3, 4, 7, 9, 15, 16 und 17) beobachtet worden; bei zwei Knaben waren gleichzeitig auch die *Kremasterreflexe* erloschen. Auch ein *Ausfall der Sehnen- und Periostreflexe* ist vorgekommen, und zwar bei 5 Patienten (3, 4, 6, 7 und 16). Bei zwei anderen (9 und 10) waren solche *Reflexe gesteigert*. In drei Fällen (6, 10 und 14) wurde ein *verstärkter Muskeltonus* verzeichnet, davon zweimal

eine Bronchopneumonie hatte. Die verhältnismässig leichten Fälle (5, 10, 12 und 18) hatten nur subfebrile Temperaturen. Die übrigen Patienten hatten eine Höchsttemperatur von etwa 39°. Auch NEAL und APPELBAUM haben Fieber als ein fast konstantes Symptom bei der Erkrankung festgestellt.

Von den 18 Fällen betrafen je 9 weibliche und männliche Patienten. Die beiden ältesten waren 21 und 20 Jahre. Eine Patientin war 15 Jahre alt, alle übrigen waren unter 13 Jahre alt. Die jüngste Patientin war ein 2jähriges Mädchen. Bei der Mehrzahl der Fälle handelt es sich also um Kinder, wie bei einer so ausgesprochenen Kinderkrankheit, wie es die Masern sind, auch nicht anders zu erwarten war. v. GRÖER gibt an, diese Komplikationen kämen bei Kindern bis zu 9 Jahren vor, und PETERMAN u. Fox hatten unter 27 Fällen nur einen, der über 10 Jahre alt war. Aus unserem Material geht jedoch hervor, dass auch Erwachsene, die die Masern bekommen haben, von den in Rede stehenden Komplikationen befallen werden können. Dies erhellt auch einwandfrei aus FORDS Zusammenstellung, wo das Alter in 12 von insgesamt 124 Fällen mit bekanntem Alter über 12 Jahre betrug. Der älteste Patient war 40 Jahre, fünf andere waren zur Zeit der Erkrankung 20—24 Jahre alt. Der jüngste Patient in FORDS Material war nur 6 Monate.

In der Hälfte unserer Fälle setzten die Nervensymptome akut ein, während der Krankheitsbeginn bei den übrigen mehr schleichenden Charakter hatte. Mit einer Ausnahme begannen die Nervenerscheinungen in sämtlichen Fällen 1—6 Tage nach dem Auftreten des Exanthems. In Fall 13 zeigten sich die ersten nervösen Symptome erst am 15. Tage nach Beginn der Masern. ZAPPERT gibt an, die Nervenerscheinungen begannen 3—5 Tage nach dem ersten Auftreten des Exanthems, während NEAL u. APPELBAUM angeben, die ersten neurologischen Symptome träten gewöhnlich auf, während das Exanthem noch vorhanden sei oder einige Tage nachher, doch könnten bisweilen auch zwei Wochen vergehen. PETERMAN u. Fox fanden in ihrem Material, dass die Komplikationen etwa am 4. Tage nach Auftreten des Exanthems einsetzten. Nach

STERTZ treten die Symptome in manchen Fällen erst einige Wochen nach dem Exanthem auf. Dass dies wirklich der Fall sein kann, scheint aus FORDS Zusammenstellung hervorzugehen, die vier Patienten mit einem Intervall von 4–6 Wochen zwischen dem Auftreten des Exanthems und dem der Nervenkomplikationen verzeichnet. Bei nicht weniger als 12 Patienten betrug das entsprechende Intervall 14 Tage oder mehr. Unser Fall mit Nervensymptomen erst am 16. Tage nach dem Ausbruch des Exanthems scheint also nichts besonders Ungewöhnliches zu sein.

Die zahlreichen verschiedenen Nervenerscheinungen, die bei unseren 18 Fällen festgestellt worden sind, machen ein sehr wechselvolles Krankheitsbild aus. Nicht weniger als fünf Fälle (Fall 2, 6, 8, 11 und 14) erkrankten unter *schweren Krampfanfällen mit tiefer Bewusstlosigkeit*, die einige Stunden bis 2 Tage andauerten, worauf gewöhnlich für einen weiteren Tag ein *Zustand der Benommenheit* folgte. Leichtere Krämpfe wurden bei zwei Patienten (Fall 4 und 9) beobachtet. In drei anderen Fällen (1, 7 und 17) wurde eine anhaltende *tiefe Bewusstlosigkeit*, doch ohne Krämpfe, verzeichnet. In weiteren 5 Fällen (3, 4, 9, 12 und 18) hat Benommenheit ohne tiefere Bewusstlosigkeit bestanden. *Psychische Unklarheit* von kurzer Dauer ist in zwei Fällen (3 und 10) vorgekommen. *Blasenparese* hatten 5 Patienten (Fall, 1, 3, 11, 15 und 16), davon zwei 4 Tage lang, einer 5 Tage, einer 9 Tage und einer nicht weniger als 23 Tage. Bei zwei Patienten (7 und 14) trat eine *Atmungslähmung* ein. Vorübergehende *schlaife Paresen* der Extremitäten wurden bei 6 Patienten beobachtet (Fall 1, 3, 4, 8, 15 und 16). *Babinski* war bei 8 Patienten *positiv* (Fall 1, 4, 8, 9, 11, 14, 15 und 17), bei 6 von diesen *bilateral*. Ein *Ausfall der Bauchreflexe* ist in 8 Fällen (2, 3, 4, 7, 9, 15, 16 und 17) beobachtet worden; bei zwei Knaben waren gleichzeitig auch die *Kremasterreflexe* erloschen. Auch ein *Ausfall der Sehnen- und Periostreflexe* ist vorgekommen, und zwar bei 5 Patienten (3, 4, 6, 7 und 16). Bei zwei anderen (9 und 10) waren solche *Reflexe gesteigert*. In drei Fällen (6, 10 und 14) wurde ein *verstärkter Muskeltonus* verzeichnet, davon zweimal

nach Krampfanfällen. In einem anderen Falle (Fall 9) bestand Patellar- und Fussklonus. Ausgeprägte *Hypersensibilität* war bei vier Patienten (Fall 3, 6, 15 und 16) festzustellen, bei zweien von diesen (15 und 16) auch *Überempfindlichkeit gegen Geräusche*. In zwei Fällen (2 und 5) traten *Verwirrungsstände* auf, in dem einen Falle (2) mit *Halluzinationen* verbunden. Auch in drei anderen Fällen (6, 13 und 15) kamen *Halluzinationen* vor. *Nystagmus* ist bei vier Patienten (Fall 8, 13, 15 und 16) verzeichnet worden. In vereinzelt Fällen bestanden *Ataxie* (Fall 1 und 15) sowie rhythmische Pro- und Supinationsbewegungen der Unterarme (Fall 10). *Nackenstarre* konnte in 13 Fällen festgestellt werden, und bei 9 von diesen war auch *Kernig positiv*.

Die verschiedenen hier aufgeführten Symptome und die verschiedenen Symptomenbilder unserer Fälle stimmen sehr gut mit den von anderen Autoren beschriebenen überein. Krämpfe traten z. B. bei 7 von unseren 18 Fällen auf, d. i. 39 %. In FORDS 128 Krankengeschichten werden Krämpfe in 38 Fällen erwähnt, d. i. 30 %. Gute Übereinstimmung besteht im grossen ganzen auch bezüglich der übrigen Symptome. Doch findet sich unter unserem Material kein Fall von Blindheit, während in FORDS Zusammenstellung zwei Patienten davon betroffen waren und drei weitere Anzeichen von Neuritis optica gehabt hatten.

In der Mehrzahl unserer Fälle ergab bereits die äussere Untersuchung den Verdacht auf eine meningeale Reizung. Sämtliche Fälle sind ein- oder mehrmals lumbalpunktiert worden. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in Tabelle 3 verzeichnet. In der Tabelle ist angegeben, an welchem Tage des Verlaufs der Nervenkomplikation die Punktionen vorgenommen sind.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, war bei allen Patienten mit zwei Ausnahmen (Fall 8 und 13) die *Anzahl der Zellen erhöht*, die Zahl betrug mindestens 17 und höchstens 700 Zellen/cmm. Das Mittel aus den Höchstwerten jedes einzelnen Falles unter diesen 16 Patienten ist 209. Die Eiweissreaktionen waren in allen diesen Fällen positiv. Bei dem Patienten

Tabelle 3.

Die Lumbalpunktionsbefunde der 18 Patienten mit Meningo-
encephalitis bei Morbilli.

Fall	Tag d. Punktion, vom 1. Tag mit Nervensym- ptomen gezählt	Initialdruck, mm H ₂ O	Zellen pro cmm	% mono- nukleäre	Nonne	Pandy	Liquorzucker (LZ), mg %	Blutzucker (BZ), mg %	LZ BZ
1	1	80	400	überwiegend	+	+			
	1	210	520	"	+	+			
	2	120	600	74	+	+			
	3	150	100	70	+	+			
	9	200	12	100	—	Spuren			
2	1		128	95	—	+			
	3	80	47	96	(+)	+	99	105	0,94
	8	180	5	80	Spuren	+	71	123	0,58
3	2	100	Blutung						
	3	120	"						
	4		20	100	+	(+)	75	109	0,68
4	2	60	34	95	(+)	+	66	88	0,75
	7	100	0		—	(+)	86	118	0,78
5	2	110	17	94	—		75	85	0,88
6	1		60	100	(+)	+	140	264	0,53
7	1	225	198	33	++	++	62	106	0,58
	2	230	422	32	+		83	194	0,48
8	1	220	0				131	118	1,11
9	2	100	32	30	Spuren	+	72	101	0,71
10	1		45	80	+	+			
11	1	210	30	7	+	++	91	240	0,88
12	3	250	111	98	+	+	50	90	0,56
13	4	150	1,8		Spuren	—	57	162	0,85
14	1	250	133	89	++	++	107	248	0,48
	2	180	95	67	+	+	128	234	0,55
	3		147	72	+	+	120	100	1,20
	4		24	60	+	+	100	122	0,82
	15	170	1				62	108	0,57
15	1	100	250	37	Spuren	+	71	142	0,50
	3	200	300	28	++	++	86	143	0,60
	11	160	6		Spuren	+	53	94	0,56
	32	130	1		—	Spuren	58	104	0,56

Forts.

Fall	Tag d. Punktion, vom 1. Tag mit Nervensym- ptomen gezählt	Initialdruck, mm H ₂ O	Zellen pro cem	% mono- nukleäre	Nonne	Pandy	Liquorzucker (LZ), mg %	Blutzucker (BZ), mg %	LZ BZ
16	1	120	310	48	(+)	++	65	116	0,56
	2	220	160	60	+	++	56	98	0,66
	7	160	8		Spuren	Spuren	63	122	0,56
	13	140	11		—	„	65	134	0,49
	23	140	8		Spuren	„	61	122	0,50
17	1	90	390	62	++	++	63	116	0,54
	3	220	77	60	+	+	63	126	0,50
	6		3		+	+	54	104	0,52
18	1	200	700	99,7	+	++	52	112	0,46
	5	140	13		Spuren	Spuren	63	98	0,62

Fall 8, wo in dem am ersten Krankheitstage erhaltenen Punktat keine erhöhte Zellanzahl festgestellt wurde, sah man von weiteren Punktionen ab. Bei der Krankenhausaufnahme bestand Nackenstarre und der Patient hatte einen Initialdruck von 220 mm H₂O. In diesem Falle ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Zahl der Zellen im Liquor zu einem späteren Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes erhöht gewesen sein kann. Der bei der Lumbalpunktion erhobene Befund hängt selbstverständlich hochgradig davon ab, wie frühzeitig im Krankheitsverlauf die Untersuchung ausgeführt wird. Ein Teil der im Schrifttum beschriebenen Fälle ohne vermehrten Zellengehalt im Liquor ist möglicherweise erst nach Rückbildung der Veränderungen punktiert worden. Zweifellos kommen jedoch Fälle vor, bei denen wenigstens in irgendeiner Phase des Krankheitsverlaufes keine Pleocytose vorliegt. Dies ist wahrscheinlich die Erklärung für die von einigen Autoren gemachte Behauptung, bei diesen Komplikationen sei die Zahl der Zellen nicht erhöht (v. GRÖER und ECKSTEIN). Bei den meisten Fällen ist nach unserer wie auch fremder (PETERMAN u. Fox) Erfahrung die Anzahl der Zellen im Liquor zu Beginn

des Krankheitsverlaufs erhöht, mit einem markanten Übergewicht mononukleärer Zellen. Wie mehrere unserer Fälle zeigen, können sehr bald wieder normale Verhältnisse in dieser Beziehung eintreten. In FORDS Zusammenstellung findet sich kein Fall mit über 200 Zellen/cmm. Unser Material enthält indessen 6 Fälle, d. i. 33 % des Materials, die am ersten oder zweiten Tage der Nervenkomplikation über 200 Zellen/cmm im Liquor hatten. Ein Patient hatte am ersten Tage nicht weniger als 700 Zellen/cmm. Von PETERMAN u. Fox' 27 Patienten hatten 5 mehr als 200 Zellen/cmm (höchster Wert 510).

Hinsichtlich des Eiweissgehaltes im Liquor liegen verschiedene Befunde vor, und auch die in Tabelle 3 verzeichneten diesbezüglichen Beobachtungen sind nicht einheitlich. Im grossen ganzen ist hier im akuten Stadium der Eiweissgehalt leicht erhöht.

Nach FORD soll in den meisten Fällen eine Druckerhöhung vorliegen, was unsere Befunde jedoch nicht bestätigen. Der Liquordruck (Initialdruck) mass nämlich in 11 Fällen bei der ersten Punktion nicht über 170 mm H₂O, und nur in 5 Fällen lag der Druck bei der ersten Punktion über 200. Bei keiner Punktion wurden Werte über 250 gemessen.

Der *Liquorzucker* hatte in den meisten Proben einen Wert zwischen 50 und 80 mg%. Von besonderem Interesse sind drei Fälle (6, 11 und 14) mit erhöhten Blutzuckerwerten. Der erste dieser Fälle, der 1932 im Krankenhaus lag, hatte bei der Aufnahme einen Liquorzucker-Wert von 140 mg%, der Blutzucker war 264 mg% und Alméns Probe war positiv. Schon am nächsten Tage war der Blutzuckerspiegel normal und Alméns Probe negativ. Der zweite Fall, der 1936 zur Beobachtung kam, hatte bei der Aufnahme einen Liquorzucker-Wert von 91 mg%, einen Blutzuckerwert von 240 mg% und die Alménsche Probe war negativ. Der dritte dieser Fälle betraf ein Kind, das gleichzeitig eine Atmungslähmung nach einem Krampfanfall hatte. Der Liquorzucker wurde hier am ersten Krankheitstage mit 107 mg% gemessen, der Blutzucker mit 248 mg%; am nächsten Tage waren die Werte 128 bzw. 234 mg%. Vom 3. Krankheitstage ab waren die Blutzuckerwerte

100—122 mg%. Alméns Probe war in diesem Falle negativ. Es dürfte sich in diesen drei Fällen um eine durch den Krankheitsprozess hervorgerufene Wirkung ähnlich dem Zuckerstich gehandelt haben.

In Tabelle 3 ist auch die Quote *Liquorzucker: Blutzucker* ($\frac{LZ}{BZ}$) angegeben. Nur in drei Fällen (2, 8 und 14) übersteigt diese Quote in irgendeiner Probe 0,90. Bei den meisten Proben hielt sie sich zwischen 0,50 und 0,70. Zweimal war sie unter 0,40. Beide Male war indessen der Blutzuckerwert höher als gewöhnlich (240 bzw. 162 mg%).

Zwei unserer Fälle verdienen näher erwähnt zu werden, nämlich die Fälle mit Atmungslähmung, Fall 7 und 14. Der erste dieser Fälle endete tödlich, während der zweite dank glücklicher Umstände gerettet werden konnte.

Am Stockholmer Epidemiekrankenhaus sind seit 1934 zahlreiche Fälle von Poliomyelitis mit Atmungslähmung im SAHLINSCHEN Respirator behandelt worden. Auch einzelne andere Fälle mit Atmungslähmung sind mit dieser Form von künstlicher Atmung behandelt worden, die in diesem Apparat effektiv, schonend und lange Zeit durchgeführt werden kann. Als die besagte Patientin nach einem Krampfanfall Atmungslähmung bekam, wurde sie im Respirator am Leben erhalten, bis die natürliche Atmung wiederkehrte. Erst nach viertägiger künstlicher Atmung konnte die Patientin den Respirator verlassen. Die Behandlung im Respirator wurde mit Absaugen der sich im Rachen sammelnden Flüssigkeit, namentlich im ersten Teil der Respiratorbehandlung, kombiniert. Die Patientin wurde nach 52tägigem Krankenhausaufenthalt symptomfrei entlassen. (JELKE hat diesen ungewöhnlichen Fall näher beschrieben.) Auch andere Verfasser haben Fälle von Encephalitis oder Myelitis bei Masern mit Atmungslähmung mitgeteilt. FORD verzeichnet 6 Fälle von Atmungslähmung, die sämtlich tödlich verlaufen sind. BERGENFELDT hat einen Fall von Masernmyelitis, der durch Lähmung der Atmungsmuskulatur zum Exitus kam, ausführlich beschrieben. Der betreffende Fall wurde von SJÖVALL obduziert, der das Ergebnis seiner

Untersuchung auf folgende interessante Weise zusammenfasst: »Als Diagnose ergibt sich also eine, wahrscheinlich toxische Myelitis von anderer Art als Kinderlähmungsmyelitis und die anatomischen Veränderungen sind nicht so stark, dass man nicht die Vorstellung bekäme, es wäre eine vollständige Restitution zu erwarten gewesen, falls der Patient die akute funktionelle Einwirkung hätte überwinden können.« Der Verlauf unseres Falles, bei welchem zwar der krankhafte Prozess höchst wahrscheinlich seinen Sitz im verlängerten Mark hatte, zeigt, dass die auf theoretischen Erwägungen fussende Annahme des Pathologen wohlbegründet war. Die Verhältnisse gleichen denen bei Poliomyelitis acuta, bei der ebenfalls Paresen bald zurückgehen können und Respiratorbehandlung in einer ganzen Reihe von Fällen dem Patienten das Leben rettet, indem die Atmung so lange in Gang gehalten wird, bis die Atmungsmuskulatur wieder ausreichend arbeitet. Über Respiratorbehandlung solcher Fälle hat BERGMAN mehrere Mitteilungen veröffentlicht.

Die obenerwähnte mit Erfolg behandelte Encephalitis erweist eindrucksvoll den Wert der Respiratorbehandlung auch bei anderen Atmungslähmungen als der bei Poliomyelitis. THUNBERG erklärte 1934, der SAHLINSche Respirator dürfte auch bei Unfällen durch Ertrinken, elektrischen Unfällen, Vergiftungen usw. eine Aufgabe haben. Im gleichen Sinne hat sich BERGMAN wiederholt geäußert (1938 und 1941). 1935 berichtete IVARSON über günstige Erfahrungen mit dem SAHLINSchen Respirator bei Behandlung von Fällen mit tiefer Avertinnarkose, darunter ein Fall, wo ein Patient mit nicht diagnostiziertem Leberschaden die Avertinnarkose bekommen hatte. Doch scheint die Respiratorbehandlung solcher Fälle sich bisher nicht in grösserem Umfang durchgesetzt zu haben. Aus dem Stockholmer Epidemiekrankenhaus liegen indessen aus den letzten Jahren einige kasuistische Mitteilungen über Respiratorbehandlung verschiedener Lähmungszustände der Atmungsmuskulatur vor. JELKE erwähnt ausser dem obengenannten Fall von Encephalitis auch einen Patienten mit Pneumokokkenmeningitis, der in moribundem Zustand mit

versagender Atmung und Trachealrasseln ins Krankenhaus kam und durch kombinierte Respiratorbehandlung und Chemotherapie gerettet wurde. Einen ähnlichen Fall haben ERIKSSON u. SJÖBERG beschrieben. Der Fall betraf einen Mann mit Pneumokokkenmeningitis, der ausser im Respirator auch mit Chemo- und Serumtherapie behandelt wurde. Einen Fall von schwerer Morphinumvergiftung, der in hoffnungslosem Zustand in den Respirator kam und bald gesund wurde, hat LANGE beschrieben.

Es ist hervorzuheben, dass diese moribunden Patienten mit Trachealrasseln viel Schleim und Flüssigkeit in den Luftwegen haben, weshalb die Respiratorbehandlung mit Absaugen der durch die Atmungsbewegungen, die der Respirator entwickelt, in den Rachen gepressten Flüssigkeit kombiniert werden muss. Das Herausholen von Flüssigkeit und Schleim kann man einmal dadurch erleichtern, dass man den Respiratortisch für kürzere Zeit so verstellt, dass der Kopf etwas tiefer als der Rumpf liegt, zum andern dadurch, dass man den Respirator zeitweise mit leichtem Überdruck arbeiten lässt.

Eine solche kombinierte Behandlung mit künstlicher Atmung und Absaugen von Flüssigkeit dürfte bei der Wiederbelebung Ertrunkener von Wert sein können. Auch die langdauernde künstliche Atmung, die bei vielen elektrischen Unglücksfällen notwendig ist, dürfte zweckmässig im SAHLINSchen Respirator ausgeführt werden. Bisher scheint dieser jedoch bei Unfällen der genannten Art nicht verwendet worden zu sein.

Die eben genannten, mit Erfolg im Respirator behandelten Fälle berechtigen jedoch zu dem Schluss, dass wir hier ein Hilfsmittel für aktive Therapie in sonst hoffnungslosen Fällen von Atmungslähmung besitzen. Die heute in verschiedenen Krankenanstalten vorhandenen Respiratoren scheinen in der Hauptsache nur bei Poliomyelitisepidemien zur Anwendung zu kommen. Diese verhältnismässig kostspieligen Apparate würden weit besser ausgenutzt werden, wenn man dafür geeignete medizinische Unfälle und akute Krankheitsfälle im Respirator behandelte.

Wie ist nun die *Prognose* bei Komplikationen seitens des Zentralnervensystems bei Masern? In bezug auf die Sterblichkeit sind die Schrifttumsangaben recht verschieden. Dies kann sich zum Teil dadurch erklären, dass einige Serien hauptsächlich schwere Fälle umfassten, während andere auch leichtere

aufwiesen. Unter PETERMAN u. Fox' ersten 13 Fällen fanden sich nicht weniger als 6 mit tödlichem Ausgang (43 %), während die zweite von ihnen veröffentlichte Reihe, 14 Fälle, nur 3 Todesfälle (21 %) aufwies. Von sämtlichen 27 Patienten, die PETERMAN u. Fox gesehen haben, starben also 9 (33 %). Eine beachtliche Sterblichkeit also. Indessen gewinnt man den Eindruck, dass sich unter den Fällen der genannten Autoren ungewöhnlich viele schwere befunden haben. Etwa dieselbe Sterblichkeitszahl fanden GEIGER u. SAPPINGTON. Von ihren 13 Patienten starben nämlich fünf (38 %). Bedeutend niedrigere Sterblichkeitszahlen finden wir bei FORD, der unter den von ihm zusammengestellten 128 Fällen nur 12 Todesfälle im Anschluss an die akute Phase der Krankheit hat, d. i. etwa 10 %. Von unseren 18 Fällen ging nur einer tödlich aus (5,5 %), also eine bemerkenswert niedrige Mortalität. Dass bei so kleinen Zusammenstellungen Zufälle leicht eine Rolle spielen, geht u. a. daraus hervor, dass die genannte Prozentzahl sich verdoppelt hätte, wenn es nicht gelungen wäre, unseren zweiten Fall von Atmungslähmung zu retten, so dass wir also dieselbe Sterblichkeitszahl wie FORD gehabt hätten.

Die unmittelbare Todesursache ist nur bei einem Teil der Fälle angegeben. Ausser Atmungslähmung und Bulbärparalyse (FORD, PETERMAN u. Fox, BERGENFELDT) werden komatöse Zustände mit versagender Herztätigkeit genannt (BEXELIUS).

Was etwaige *Folgezustände* bei überlebenden Patienten betrifft, so liegen einander widersprechende Angaben vor. Soviel ist sicher, dass auch sehr schwere Krankheitszustände eine baldige Besserung erfahren können. Dies hat sich bei mehreren von unseren Patienten eindrucksvoll feststellen lassen. In manchen Fällen kann es länger dauern, bis die Symptome verschwinden. Es ist denkbar, dass Fälle, die nicht genügend lange Zeit verfolgt worden sind, als solche mit Folgezuständen rubriziert werden, obwohl eine spätere Untersuchung gezeigt haben würde, dass die betreffenden Patienten völlig wiederhergestellt worden sind. Andererseits kann eine frühzeitige Nachuntersuchung solche Folgezustände übersehen, die vielleicht erst später auftreten, z. B. Epilepsie. FORD, der sich auf ein

recht heterogenes Material von aus dem Schrifttum zusammengestellten Fällen stützt, gibt an, etwa 65 % der überlebenden hätten Resterscheinungen gezeigt. Von diesen hatten 30 % muskuläre(?) Schwäche (weekness), 12 % Ataxie, 17 % psychische Defekte oder Veränderungen der Persönlichkeit und 5 % Epilepsie. Zu einem ganz anderen Ergebnis sind indessen PETERMAN u. Fox gekommen. Von ihren 27 Patienten überlebten nur 18 und von diesen wurden nicht weniger als 17 völlig hergestellt, so dass also nur einer Folgeerscheinungen aufwies (psychische Veränderungen).

Von unseren 17 überlebenden Patienten waren die meisten bei der Entlassung aus dem Krankenhaus symptomfrei oder fast symptomfrei. Um wenn möglich eine Auffassung über das endgültige Ergebnis zu gewinnen, sind diese Patienten einer Nachuntersuchung unterzogen worden. Die Fälle 13—17 sind im Krankenhaus nachuntersucht worden, die übrigen haben einen Fragebogen ausgefüllt. Die Fälle 1, 8 und 9 waren nicht auffindbar. Fall 9 war indessen nach der Entlassung in einem anderen Krankenhause, so dass dadurch der Zustand des betreffenden Patienten ein Jahr nach dem Aufenthalt im Epidemiekrankenhaus bekannt ist. Die Zeit zwischen Entlassung und Nachuntersuchung beträgt kürzestens $\frac{1}{2}$ Jahr und längstens 10 Jahre.

Es wurde nach folgenden Symptomen gefragt: Krämpfe, Kopfschmerz, Müdigkeit, Schwindel, stärkere Nervosität oder andere Beschwerden, die nach der Krankheit aufgetreten sind. Bei Schulkindern wurde gefragt, wie sie dem Unterricht folgen könnten, bei Erwachsenen, wie sie ihre Arbeit tun könnten.

Das Ergebnis der Nachuntersuchung ist in Tabelle 4 verzeichnet. Der Übersichtlichkeit halber sind alle 18 Patienten in derselben Reihenfolge wie in Tabelle 2 aufgeführt.

Keiner der jetzt nachuntersuchten 14 Patienten leidet unter ernsteren Folgen der Krankheit. Einige hatten längere oder kürzere Zeit vorübergehend Kopfschmerzen (Fall 3), Nervosität (3, 13 und 16), Müdigkeit (3, 17 und 18), Schwäche in einem Fuss (16) sowie zeitweiligen Verlust der Sprache und anschliessend einige Jahre lang Schwierigkeiten beim Aussprechen

Tabelle 4.

Nachuntersuchungsbefunde bei den Patienten des Materials.

Fall	Zeit zw. Entlassung und Nachuntersuchung in Jahren	Zustand nach der Entlassung	Bemerkungen
1			Nicht auffindbar. Bei der Entlassung symptomfrei.
2	10	Gesund. Kam in der Schule gut mit.	
3	9	Nach der Entlassung kürzere Zeit starker Kopfschmerz (schon mehrere Jahre vor der Krankheit viel Kopfschmerzen). Die ersten Jahre nach der Krankheit Nervosität und Müdigkeit, doch haben diese Beschwerden mit der Zeit stark nachgelassen. Konnte dem Schulunterricht gut folgen.	
4	9	Einige Zeit nach der Krankheit allgemeine Schwäche. Hörte im Zusammenhang mit der Krankheit zu sprechen auf (war damals 2 Jahre alt), begann 3 Mon. später wieder zu sprechen. Bis zum 7. Lebensjahr machte die Aussprache gewisser Laute, besonders ng und sch, Schwierigkeiten. Sonst gesund.	
5	9	Gesund. Kam in der Schule gut mit.	
6	9	Gesund.	
7			An Atmungslähmung gestorben.
8			Nicht auffindbar. Bei der Entlassung symptomfrei.
9		Lang andauernde Apathie.	In eine Nervenkllinik verbracht. Ein Jahr nach der Entlas-

Forts.

Fall	Zeit zw. Entlassung und Nachuntersuchung in Jahren	Zustand nach der Entlassung	Bemerkungen
			sung aus dem Epidemiekrankenhaus in einem anderen Krankenhaus untersucht, wo Gehstörungen festgestellt wurden. Bei der Nachuntersuchung nicht auffindbar.
10	5	Gesund.	
11	5	Ein paar Monate lang gewisse Schwierigkeiten beim Harnen. Sonst gesund.	
12	5	Gesund.	Schon vor der Krankheit schwerhörig. Keine Verstärkung dieses Übels durch die Krankheit.
13	11/12	Schon vor den Masern nervös. Später möglicherweise verstärkte Nervosität, die sich jedoch allmählich gebessert hat. Sonst gesund.	
14	7/12	Ein paarmal etwa einen Tag lang Erbrechen. Sonst gesund.	
15	1/2	Leichte Augenmuskelparese. Beim Aufwärtsblicken schielt der Pat. und wird etwas schwindlig.	
16	1/2	Bei der Entlassung ein wenig unsicherer und stolpernder Gang. Fünf Wochen später war der linke Achillesreflex schwächer als der rechte, und der linke Fuss war leicht ermüdbar. Keine Parese festzustellen. 1/2 Jahr nach der Entlassung keine Fussbeschwerden. Möglicherweise nach der Krankheit etwas nervös.	
17	1/2	Die erste Zeit nach der Entlassung Müdigkeit, jetzt gesund.	
18	1/2	Zwei Wochen nach der Entlassung Müdigkeit, später gesund.	

gewisser Laute (Fall 4). Alle diese Beschwerden waren jedoch zur Zeit der Nachuntersuchung verschwunden und sämtliche Patienten konnten als gesund gelten. Nur ein Patient (Fall 15) hatte einen bleibenden Schaden erhalten, doch war dieser leichter Natur, nämlich eine Augenmuskellähmung, die nur beim Aufwärtsblicken hinderlich war. Von den drei Patienten, die bei der Nachuntersuchung nicht auffindbar waren, wurden zwei (Fall 1 und 8) symptomfrei aus dem Krankenhaus entlassen. In Anbetracht des glücklichen Verlaufs in den übrigen symptomfrei entlassenen Fällen dürfte man annehmen können, dass auch bei diesen Patienten keine Folgen der Krankheit zurückgeblieben sein werden. Die dritte nicht nachuntersuchte Patientin (Fall 9) hatte nach dem Krankenhausaufenthalt eine anhaltende Benommenheit, und die Patientin wurde ein Jahr nach der Entlassung aus dem Epidemiekrankenhaus in einem anderen Krankenhaus untersucht. Bei dieser Untersuchung konnten Gehstörungen festgestellt werden. Indessen litt diese Patientin bereits bevor sie die Masern hatte an einer organischen Nervenkrankheit mit doppelseitiger Acusticusneuritis nebst Gleichgewichtsstörung. Man kann daher nicht entscheiden, ob die Gehstörungen durch das ursprüngliche Nervenleiden oder durch die Masernencephalitis bedingt waren, doch deutet die anhaltende Benommenheit in direktem Anschluss an die Masernkomplikation an, dass diese für den verschlimmerten Zustand der Patientin nicht ohne Bedeutung gewesen ist.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die Nachuntersuchung ergeben hat, dass das endgültige Resultat bei den überlebenden Patienten unseres Materials im grossen ganzen ein günstiges und den Erfahrungen PETERMAN u. Fox' vergleichbar ist.

Zusammenfassung.

In den Jahren 1927—1941 sind am Stockholmer Epidemiekrankenhaus 3052 Masernpatienten behandelt worden. Bei 18 von diesen Patienten sind Komplikationen seitens des

Zentralnervensystems festgestellt worden. Die Hälfte des Materials betraf männliche, die andere Hälfte weibliche Patienten. Das Alter der Patienten war zwischen 2 und 21 Jahre.

Neun von diesen Komplikationsfällen sind als schwere, fünf als mittelschwere und nur vier als verhältnismässig leichte Krankheitszustände zu bezeichnen. Die Nervensymptome, die in den einzelnen Fällen äusserst verschieden waren, traten in einem Falle am 15. Tage nach dem Ausbruch des Exanthems auf, während die Komplikation in den übrigen 17 Fällen 1—6 Tage nach dem Auftreten des Exanthems begann. In der Hälfte der Fälle setzte die Komplikation akut ein, in nicht weniger als 5 von diesen Fällen mit schweren Krämpfen. In der Hälfte der Fälle begannen die Nervensymptome schleicher. Der Befund der Lumbalpunktion war in 2 Fällen etwa normal; in den übrigen 16 Fällen stellte man mässige Eiweissvermehrung und eine im allgemeinen mässige Zunahme der Zellen, namentlich der mononukleären, fest.

Der Ausgang war in den meisten Fällen ein guter, auch bei den als sehr schwer beurteilten Krankheitszuständen. Nur ein Fall endete tödlich. Die unmittelbare Todesursache war eine Atmungslähmung. Von den überlebenden Patienten hatte eine bei der Nachuntersuchung eine leichte Augenmuskellähmung. Eine andere Patientin litt schon vor der Masernkrankheit an einem organischen Nervenübel, und in diesem Falle traten nach der Masernkomplikation Gehstörungen auf, die möglicherweise durch das ursprüngliche Nervenleiden verursacht sein können. Bei den übrigen 15 Patienten scheint die Krankheit ohne bleibende Folgen gewesen zu sein.

Eine Patientin mit Atmungslähmung wurde durch Behandlung im Sahlinschen Respirator gerettet. Im Anschluss an diesen Fall wird der Wert der Respiratorbehandlung bei einigen Krankheitszuständen mit Atmungslähmung erörtert

Literatur.

- BERGENFELDT: Acta med. scand. 61, 1925, S. 281. — BERGMAN: Nord. Hyg. Tidskr. 19, 1938, S. 105. — —: Nordisk Medicin 12, 1941, S. 3186. — BEXELIUS: Nordisk Med. Tidskr. 13, 1937, S. 1. — BOENHEIM: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 28, 1925, S. 598. — ECKSTEIN: Lehrbuch der Kinderheilk. von Degkwitz u. a. 1933, S. 533. — ERIKSSON u. SJÖBERG: Svenska Läkartidn. 37, 1940, S. 896. — FORD: Bull Johns Hopkins Hosp. 43, 1928, S. 140. — GEIGER u. SAPPINGTON: Arch. Pediatr. 57, 1940, 313. — v. GRÖER: Handb. d. Kinderheilk. von v. Pfaundler u. Schlossmann, IV. Aufl., 1931, Bd. II, S. 503. — IVARSON: Årsberättelse fr. Länslasarettet i Piteå, 1935, S. 19. — JELKE: Acta med. scand. 110, 1942. — KJELLBERG: Svenska Läkarsällskapets Förh. 1876, S. 179. — LANGE: Nordisk Medicin 12, 1941, S. 3185. — LICHTENSTEIN: Hygiea, 1934, S. 183. — LILLIE-STIERNA: Svenska Läk.-tidn. 1937, S. 1129. — NEAL u. APPELBAUM: J. A. M. A. 88, 1927, S. 1552. — PETERMAN u. FOX: Am. J. Dis. Childr. 46, 1933, S. 512. — —: Am. J. Dis. Childr. 57, 1939, S. 1253. — PETRÉN: Acta Univers. Lund., Bd. 33, II, 1897. — STERTZ: Handb. d. Neurologie von Bumke u. Foerster, 1935, Bd. XII, S. 12. — THUNBERG: Hyg. Revy: 1934, S. 191. — ZAPPERT: Handb. d. Kinderheilk. von v. Pfaundler u. Schlossmann, IV. Aufl., 1931, Bd. II, S. 503.

A Case of Congenital Xerostomia.

By

MOGENS FABER.

Congenital malformations of the salivary glands appear to be quite rare. Those where an altered position of the glands occur are of no clinical importance, but when the question is one of wanting development it is of considerable interest.

At the medical polyclinic we have had the opportunity to observe a case of this kind.

The patient is a 13 years old boy who was sent to the clinic because of dryness of the mouth and pronounced caries. According to his mother he is No. 3 of 3 children. The others are well. No similar case of dryness of the mouth or of so violent caries is known in the family.

The birth was natural and in due time. The patient has been well since infancy. He learned to stand and walk at normal time, and the first teeth appeared when due. They are said to have been normal at the time of eruption. The first indication of his illness appeared when he was $1\frac{1}{2}$ years old, at which time the teeth showed a dental caries so severe that they seemed to melt away. The physician diagnosed the case as rickets, and prescribed cod liver oil which had no effect, however. The mother noticed at the same time that the mouth was dry. About 2 years old the patient developed a pronounced stomatitis which seemed to aggravate the dryness. At 8 he had diphtheria without complications. He never had parotitis. The permanent teeth were normal when they came, but in a couple of years they too began to show dental caries to a violent degree, and all attempts at conservative treatment failed. The patient is now turned over to the dental clinic of the Rigshospital to have the teeth extracted. In recent years the dryness of the mouth appears to be less, but the mother has noticed that the saliva is most extraordinarily viscous. The dryness is still so pronounced, however, that the patient constantly must grease the lips or they

will crack. These cracks appear all over the lips, not especially in the corners of the mouth. There has been no complaint of pain in the tongue.

In the last 2—3 years the patient has moreover suffered from typical attacks of migraine, with aura, hemicrania and vomitings. These attacks too have more recently been less severe.

Aside from this the patient appears well. There are no complaints regarding the gastrointestinal channel, no coughing. The patient is a bright, intelligent boy. There is nothing abnormal about the cranium. Eyes and conjunctivae are normal, not dry. In Schirmer's test the filter paper is moistened 40—50 mm in 5 minutes. Fauces and cavum nasi appear normal; the moisture in particular is normal.

The cavity of the mouth is very dry. Only a little mucous secretion is found. The tongue is not furrowed; it is covered by normal papillae with cornification of the epithelium. The lips are dry and crusted. The teeth present a sad picture, only a few highly decayed front teeth remaining. Of all other teeth only the roots are left, partly covered by hypertrophically inflamed gingiva.

The parotid glands cannot be detected, nor can Steno's duct. In the mouth cavity it is believed that a small depression can be observed at the place of its outlet, but an attempted sialography was a complete failure. Neither is it possible to squeeze any secretion from it. But the outlet from the submaxillary gland is plainly visible.

We have tried to obtain a measure of the extent to which the salivary secretion is reduced. A lump of sugar placed under the tongue was only one-half dissolved in 60 minutes, while in normals it is completely dissolved in 10—15 minutes. An attempt to collect the saliva, either at rest or after injection of pilocarpine in 15 minutes periods, met with complete failure. In normals, under these conditions, 0.3—0.6 ml of saliva is collected per minute in the first 3 periods. After subcutaneous injection of 2.5 mg of pilocarpine the secretion increases to 1—2 ml per minute. In this patient 0.013 ml per minute was collected in the first periods without any increase after the pilocarpine until the last periods when 0.08 ml was collected. After completion of the experiment, however, it was found that about 5 ml of strongly mucuous secretion had collected in the mouth during the experiment which had lasted 1½ hours.

The remaining examination shows nothing abnormal, except that both thumbs are hypoplastic. The right thumb is a little smaller than normal. The left one, however, is considerably smaller and completely useless, appearing as a soft appendage

so that the patient uses the 2nd finger as a kind of thumb. An X-ray photograph shows that the right side is natural. On the left side the phalanges are found to be hypoplastic; of the metacarpus there is only a lentil-size piece in connection with the phalanges, and os naviculare is lacking in the carpus while os multangulum is only present as a small bone-pith.

In this case we are thus faced with several congenital malformations, of which the wanting development of the parotid glands is the most essential.

According to the literature, aplasia of the parotid glands appears to be extremely rare. At any rate, the author has succeeded in finding only 9 cases mentioned. Of these, 2 were discovered by chance during dissection in adults, and do not therefore furnish any clinical information (SINGER, NAYAK).

Only 7 cases with sufficient clinical data have been available, one only in abstract, but they represent identically the same picture as that of our patient. One (RAMSAY) is that of a 3 year old girl who was sent to the doctor because of dryness of the mouth and violent caries. No parotid gland or opening of Steno's duct could be shown. When the permanent teeth appeared they were natural. The father of this patient had exhibited the same symptoms since childhood.

Another case (LOERSCH and WEISSBERGER) was that of a 4 year old girl with pronounced caries and dryness of the mouth. The permanent teeth came rather irregularly, and they too showed dental caries when examined a few years later. This case also showed atresia of the lacrymal ducts. Similar observations were made in a case published by BLACKMAN. In 3 cases there was found, besides the reduced salivary secretion, reduced lacrymal secretion (BENEDETTI, AUSTIN and STEGGERDA, SHARP). In 4 cases the submaxillary glands were either not developed (AUSTIN and STEGGERDA, FASOLI, RAMSAY) or were hypoplastic (SHARP).

We shall finally mention that in a few cases of hereditary ectodermal dysplasia we find description of a reduction, at any rate considerable, of the salivary secretion.

These case records show that the consequences of aplasia of the parotid glands are of two kinds:

The patients are troubled the most by the constant dryness of the mouth which makes eating difficult; they must drink all the time during meals, especially when the food is dry. In some cases a burning of the tongue is undoubtedly to be expected.

Of more serious nature, however, is the violent development of caries which is observed in all cases. That this caries actually is due to the lowered secretion of saliva is apparent partly from observations in adult xerostomia patients, nearly all of whom develop caries in the years after the onset of the xerostomia, and partly from experimental observations. If the salivary glands are removed in rats (WEISSBERGER and co-workers) it is possible to follow the development of the process. Xerostomia appears first, then a hypertrophic gingivitis with atrophy of processus alveolares and accumulation of food beneath the gingiva. Then in about 22 weeks a steadily increasing caries sets in at all the exposed places.

The treatment of the condition must be purely symptomatic. Our case shows, however, that it is useless to try to maintain the secretion by means of pilocarpine, since this does not increase the amount of saliva. Hence it is necessary to continue the moistening of the mouth from without. It is impossible to preserve the teeth, so the advice is to have them extracted and replaced by a prosthesis, although it is desirable to postpone the extraction as long as possible in order not to inhibit the growth of the mandible.

Literature.

- AUSTIN, V. T. & STEGGERDA, F. R. *Illinois Med. J.* 69, 124, 1936. — BENEDETTI, L. *Rivista ital. di stomatol.* 5, 225, 1936. — FASIOLI, G. *La Stomatologia* 7, 197, 1914. — LORSCH, P. K. & WEISSBERGER, D. *Am. J. Orthodontics* 26, 1102, 1940. — NAYAK, U. V. *Journ. Anatomy* 61, 261, 1927. — RAMSAY, W. R. *Am. J. Dis. Child.* 28, 440, 1924. — SHARP, H. *J. Laryngol. a. Otol.* 52, 177, 1937. — SINGER. *Anat. Anzeiger* 60, 284, 1925. — WEISSBERGER, D., NELSON, T., BOYLE, P. *Am. J. Orthodontics* 26, 88, 1940.
-

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD, KÖBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXX. Fasc. 2

23: XII. 1942

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1942

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

33 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20.

ACTA PÆDIATRICA



Un

und
Pro
wä
zug
ein
Da
sin
ang
Ult
Inc
gef
den
er
fra
Zus
das
ab
die
und
Ka
sen
das
des
I

Untersuchungen über das ionisierte Serumkalzium bei Kindern

von

GILLIS HERLITZ.

Seit 30 Jahren weiss man (RONA und TAKAHASHI 1911 und 1913), dass ein gewisser Teil des Serumkalks eine für Protein undurchdringliche Dialysenmembran passieren kann, während der andere Teil nicht durch die Membran hindurchzugehen vermag. Seitdem kann man also eine diffusible und eine nicht-diffusible Kalziumfraktion im Serum unterscheiden. Darüber, ein wie grosser Teil des Serumkalks diffusibel ist, sind die Ansichten geteilt, und man hat verschiedene Ziffern angegeben, je nach den Methoden, Kompensationsdialyse und Ultrafiltration, die man bei den Versuchen angewandt hat. Indes dürfte man nunmehr damit rechnen können, dass ungefähr die Hälfte des Serumkalks diffusibel ist (LEBEL). Von dem nicht diffusiblen Teil wird allgemein angenommen, dass er an Protein gebunden ist. Hinsichtlich der diffusiblen Kalkfraktion war man sich lange unklar darüber, in welchem Zustand sie sich befindet. Am einfachsten wäre die Annahme, dass sich alles diffusible Kalzium in ionisierter Form befindet, aber verschiedene Umstände machen es wahrscheinlich, dass dies nicht der Fall ist. Gewisse Stoffe, z. B. Zitronensäure und Milchsäure, können Kalziumionen in einer Lösung eines Kalksalzes zu komplexen Verbindungen binden, welche zwar semipermeable Membranen passieren können, in denen aber das Kalzium seine elektrische Ladung verloren hat. Ein Teil des Kalkes des Serumdialysats könnte sich also noch immer

in nicht ionisierter Form befinden. Ob solche diffusible, aber nicht ionisierte Kalkverbindungen noch ihre physiologische Aktivität besitzen, ist nicht hinreichend bekannt. Das Vorhandensein solcher komplexer Kalkverbindungen im Dialysat von Serum ist indes in neuerer Zeit von einigen Forschern bezweifelt worden. Dass geteilte Meinungen herrschen können, beruht in erster Linie auf der Schwierigkeit, die Kalziumionenkonzentration im Dialysat (bzw. Ultrafiltrat) direkt zu bestimmen.

Da man annehmen darf, dass die physiologische Wirkung von Kalzium im Blutserum in erster Linie an die Kalziumionen gebunden ist, ist es für die klinische Forschung, vor allem vielleicht für die Pädiatrik, von grösster Bedeutung, dass man eine für klinischen Gebrauch geeignete Methode zur Bestimmung der Kalziumionenkonzentration im Serum erhält. In besonders hohem Grade gilt dies, nachdem in konkreten Fällen festgestellt worden ist (MORRIS, HARNAPP), dass der Gesamtgehalt des Kalziums im Blutserum normale oder nur unbedeutend herabgesetzte Werte aufweisen kann, während gleichzeitig die Menge des ionisierten Kalkes bedeutend unter dem Normalen liegt, was auf die neuromuskuläre Erregbarkeit zurückwirkt.

Nachdem sich herausgestellt hat, dass die elektrometrischen Methoden zur Bestimmung der Kalziumionenkonzentration unzulängliche Resultate liefern, wenn es sich um biologische Flüssigkeiten handelt, hat man verschiedene andere Methoden zu dem genannten Zweck angewandt. McLEAN und HASTINGS haben 1934 in Ermangelung befriedigender chemischer Methoden zur Froschherzmethode gegriffen. Man wusste bereits, dass das isolierte Froschherz auf Veränderungen der Kalziumionenkonzentration der Perfusionsflüssigkeit mit veränderter Schlagstärke reagiert. McLEAN und HASTINGS wiesen nach, dass das Verfahren für eine ziemlich genaue Bestimmung der Konzentration des ionisierten Kalks in Serum und anderen biologischen Flüssigkeiten benutzt werden kann, weil das Froschherz nur auf Kalziumionen und nicht auf undissoziierte Kalziumverbindungen reagiert. Die Methode erfordert indes ziemlich

grosse technische Erfahrung und kommt für klinischen Gebrauch kaum in Betracht. In neuester Zeit hat HARNAPP ein anderes Verfahren angegeben, dessen Prinzip folgendes ist: Wenn man der Lösung, deren Kalziumionengehalt untersucht werden soll, ein schwerlösliches Kalziumsalz zusetzt, dessen Anion eine Eigenfarbe hat, so färbt sich die neue Lösung um so stärker, je weniger Kalziumionen von Anfang an in der ersten Lösung vorhanden sind. Das Produkt von Kalziumionenkonzentration und zugehöriger Anionenkonzentration ist nämlich bei ein und derselben Temperatur konstant. Die Anionenkonzentration kann dann optisch bestimmt und hiernach die Kalziumionenkonzentration berechnet werden. HARNAPP hat das gelbe, schwerlösliche Kalziumpikrolonat zu diesem Zweck verwendet. Technisch wurde dabei so verfahren, dass das Pikrolonat einem eiweissfreien Filtrat von Serum beigemischt wurde; nach erreichter Sättigung wurde die Farbstärke der Lösung bestimmt und dann auf Grund des Löslichkeitsprodukts der Kalziumionengehalt berechnet. Das Verfahren scheint grosse Materialmengen zu beanspruchen (Serum), und nähere technische Anweisungen werden nicht gegeben. Die Anwendbarkeit der von LEBEL beschriebenen Jodatmethode ist deshalb beschränkt, weil sie ziemlich kompliziert ist und eine grosse Apparatur, viele Analysen sowie ziemlich grosse Serummengen erfordert.

McLEAN und HASTINGS (1935) fanden mit ihrem biologischen Verfahren, dass die Kalziumionenkonzentration in biologischen Flüssigkeiten (Serum, Aszites, Pleuraflüssigkeit, subkutanes Ödem) bei Personen ohne Störungen des Kalziummetabolismus zwischen 4,4 und 5,6 mg% schwankte. Wenn die proteinhaltigen Flüssigkeiten mit Salzlösungen von approximativ derselben anorganischen Zusammensetzung wie die biologischen, aber ohne Kalzium verdünnt wurden, sanken die beobachteten Werte der Kalziumionenkonzentration nicht im Verhältnis zur totalen Kalziumverdünnung. Dieser Umstand deutete auf ein Gleichgewichtsverhältnis zwischen Kalzium und Protein, und in einer Reihe von Untersuchungen konnten McLEAN und HASTINGS feststellen, dass dieses Äquilibrium durch eine typische

Massengesetzgleichung für die Dissoziation des Kalziumproteinats ausgedrückt werden kann, wobei sie annahmen, dass sich die Proteinmoleküle, wenn sie sich mit Kalzium verbinden, so verhalten, wie wenn sie aus negativ geladenen, zweiwertigen Ionen bestünden. Die Formel

$$\frac{[\text{Ca}^{++}] \times [\text{Prot}^-]}{[\text{Ca Prot}]} = K = 10^{-2.22}$$

ermöglichte es McLEAN und HASTINGS, die Kalziumionenkonzentration im Blutserum mit einer Genauigkeit zu berechnen, die, wie sie fanden, ebenso gross war wie bei direkter Beobachtung nach der Froschherzmethode. Sie konstatierten auch, dass der Effekt einer Reihe anderer Variabler, welche die Ionisation von Kalzium im Serum beeinflussen, wie der pH-Wert, die Temperatur, die Albumin-Globulin-Relation (ausser in Fällen mit sehr niedrigen Werten derselben) sowie der Magnesium- und Zitrathalt, beim Menschen für die Kalziumionenkonzentration im Vergleich mit der Kalzium-Protein-Relation von geringer praktischer Bedeutung ist. Sie empfahlen deshalb ihre Methode, die also darauf hinausläuft, die Kalziumionenkonzentration aus der Menge Gesamtprotein und Gesamtkalzium im Serum (oder im Plasma, was dieselben Resultate liefert) zu berechnen, für routinemässigen klinischen Gebrauch. Die Untersuchungsergebnisse von McLEAN und HASTINGS sind dann von andern Forschern bestätigt worden (Literatur bei LEBEL).

Um die Kalziumionenkonzentration im Blutserum gesunder Säuglinge in verschiedenen Altersabschnitten sowie bei einer Anzahl Krankheitszustände in den Kinderjahren festzustellen, habe ich mich der von McLEAN und HASTINGS angegebenen Methode bedient. Der Gehalt des Blutserums an Gesamtkalzium und Gesamtprotein wurde also bestimmt und dann die Kalziumionenkonzentration nach McLEAN und HASTINGS (1935) berechnet.

Die Angaben über den normalen Kalkgehalt im Blutserum des Menschen schwanken bei den verschiedenen Forschern etwas je nach der Art des »Normal«-Materials, den ange-

wandten Methoden zur Bestimmung des Kalks usw. So fand EHRSTRÖM bei 44 Autoren, dass die mitgeteilten Mittelwerte zwischen 9,8 und 12,5 mg% variierten, während der niedrigste Normalwert auf 8,0 und der höchste auf 14,0 mg% angegeben wurde. Es scheint deshalb, dass die Normalwerte innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken können. Der für jede einzelne Untersuchung angegebene Mittelwert war in der Regel das arithmetische Mittel aller Analysenresultate der Untersuchungsreihe. Indes reicht natürlich dieser Mittelwert allein nicht aus, um die Grenzen zu bezeichnen, innerhalb deren der Normalwert unter den Versuchsbedingungen variieren kann. Deshalb ist es auch gewöhnlich nicht möglich, aus den Literaturangaben abzulesen, welcher Wert des Serumkalkes nach oben und unten noch als normal zu betrachten ist, d. h. innerhalb der Variationsgrenzen für gesunde Personen liegt. Diese Variation ist teils durch die Untersuchungsmethode als solche bedingt — jedes Verfahren hat seine Begrenzung hinsichtlich der Exaktheit — teils dadurch, dass verschiedene Personen ungleiche Serumkalkwerte in gesundem Zustand haben können. Verschiedene Methoden liefern verschiedene Mittelwerte, und bisweilen besteht der Verdacht, dass die Gruppen von »Normal«-Material systematische Abweichungen voneinander aufweisen, je nach Jahreszeit, Alter, Geschlecht, Tageszeit der Probeentnahme usw. Auch kann dasselbe Verfahren in der Hand verschiedener Untersucher Werte ergeben, die unabhängig von den eben genannten Faktoren systematisch voneinander abweichen. Wenn man sich für eine gewisse Methode einen Normalwert des Serumkalziums verschaffen will, dürfte es alles in allem notwendig sein, dass ein und derselbe Laborant an einem genügend grossen und repräsentativen Material gesunder Menschen das Verfahren ausprobt und dann nicht bloss den bei dieser Methodik und diesem Material geltenden Mittelwert angibt, sondern auch, mit mathematisch-statistischen Hilfsmitteln, die Grenzen nach oben und unten, innerhalb deren die Werte bei gesunden Personen unter den gegebenen Bedingungen denkbarerweise variieren können. Handelt es sich um eine Verteilung der Untersuchungs-

resultate nach der Normalkurve, so wird die Streuung am besten durch die Dispersion angegeben, andernfalls sind andere Masse erforderlich, um die Verteilung zu charakterisieren.

Da das Material der vorliegenden Untersuchung in der Hauptsache aus Säuglingen besteht, war es sehr wünschenswert, eine Methode zur Bestimmung des Serumkalziums anzuwenden, welche nur kleine Blutmengen erfordert. Das von JOSEFSSON beschriebene Mikroverfahren erwies sich für diesen Zweck als geeignet. Die Bestimmungen erfolgten jedoch nicht an Heparinplasma, sondern an Serum von koaguliertem Blut.

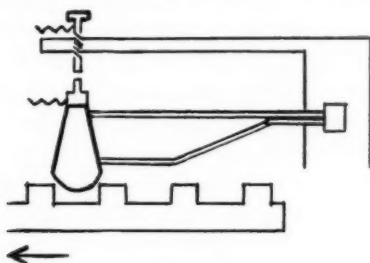


Abb. 1.

Die Blutproben wurden durch Stich in die Fingerbeere erhalten (ca. 0,75 ccm Blut). An jeder Probe wurden drei Analysen vorgenommen. Das arithmetische Mittel der dabei erhaltenen Werte wurde als Endwert registriert.

Der zum elektromagnetischen Umrühraggregat der Apparatur gehörende automatische Quecksilberunterbrecher, der unter andern wegen seiner Zerbrechlichkeit wiederholte Schwierigkeiten bei den Untersuchungen hervorrief, wurde von mir durch einen mechanischen automatischen Unterbrecher eigener Konstruktion ersetzt (Abb. 1). Auf einem der horizontalen Räder eines gewöhnlichen mechanischen Grammophonwerks wurden kleine Messingblöcke mit gleichen Zwischenräumen rings um die Peripherie befestigt. An diese Blöcke streift ein an Federn hängender Kolben, so dass er sich bei der Drehung des Rades nach oben und unten bewegt. Dabei entsteht ein rhythmischer Kontakt zwischen einem auf der Oberseite des isolierten Kolbens befindlichen, stromangeschlossenen Stift und einem auf einem isolierten fixen Arm stromangeschlos-

senen, verstellbaren Schraubstift. Der Widerstand im Elektromagneten ist so stark, dass Kondensatoranordnungen zur Verhinderung von Funkenbildung an der Kontaktstelle nicht erforderlich sind. Einer der Vorteile dieser einfachen Vorrichtung ist, dass die Sprunggeschwindigkeit der Umrührkugel innerhalb wünschenswerter Grenzen mit der zu dem Grammophonwerk gehörenden Anordnung für Regulierung der Ganggeschwindigkeit modifiziert werden kann. Der Apparat arbeitet nach täglichem Gebrauch während mehr als eines halben Jahres tadellos.

Zunächst wurde die Mikromethode bei einem Material von 77 gesunden Erwachsenen näher ausgeprobt. Es handelte sich um Studenten (20 Stück) und Krankenpflegeelevatorinnen (57 Stück) von durchschnittlich demselben Alter. Etwa die Hälfte dieser Personen wurde im Herbst, die andere Hälfte im Frühjahr untersucht. Ein Unterschied zwischen den Werten bei den beiden Geschlechtern oder aus den verschiedenen Jahreszeiten war bei diesem Material nicht nachweisbar, ebensowenig wichen die Nüchternwerte von den Werten nach Mahlzeiten ab. Diese Erfahrungen stimmen im grossen und ganzen gut mit den Angaben anderer Autoren überein (Lit. bei EHRSTRÖM und NORINDER), und sämtliche 77 Versuchspersonen wurden deshalb zu einem Material vereinigt. Das arithmetische Mittel der Mikrowerte der Untersuchungsreihe liegt bei 10,71 mg%, die Dispersion¹ beträgt 0,71 und der mittlere Fehler des Mediums $\pm 0,08$ mg%. Die Werte der Serie verteilen sich im wesentlichen nach der normalen Frequenzkurve. Berechnung von eventueller Schrägheit und Exzess nach LINDBERG ergibt keine Abweichungen von diesem Verteilungstypus.

¹ Für die Berechnung der Dispersion benutzte ich die Formel $\sigma = \sqrt{\frac{\sum a^2}{n} - M^2}$, wo $\sum a^2$ = die Summe der Quadrate der ~~Abweichungen vom~~ *Abweichungen vom* ~~arithmetischen Mittel~~ *arithmetischen Mittel*, n die Anzahl Beobachtungen und M das arithmetische Mittel ist. Wenn $n < 50$ war, wurde der Ausdruck unter dem Wurzelzeichen mit $\frac{n}{n-1}$ multipliziert. Der mittlere Fehler des Mediums ist nach der Formel $\epsilon(M) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ und der mittlere Fehler für σ nach der Formel $\epsilon(\sigma) = \frac{\sigma}{\sqrt{2n}}$ berechnet.

Bei 25 der Versuchspersonen wurden zwecks Prüfung der Fehlergrenzen der Methode gleichzeitig Proben an der rechten und linken Hand entnommen. An jeder Probe wurden, wie oben bemerkt, drei Analysen gemacht, deren arithmetisches Mittel als endgültiger Wert registriert wurde. Das Medium für die 25 Differenzen ist $0,08 \pm 0,06$ mg%. Das Mittel ist also nur unbedeutend grösser als sein mittlerer Fehler, und seine Abweichung vom 0-Wert kann deshalb als zufallsbedingt angesehen werden. Der Methodenfehler ist $\pm 0,23$ mg% (= Quadratwurzel aus dem Quotienten, den man erhält, wenn man die Summe der Quadrate der Differenzen durch die doppelte Anzahl Differenzen dividiert; siehe DAHLBERG: Statistical Methods for Medical and Biological Students, S. 126). Wenn man einen Wert v mit der Methode bekommt, liegt deshalb der wirkliche Wert für das Individuum in den Grenzen $v \pm 3 \times 0,23$ mg%. Der mittlere Fehler einer einfachen Bestimmung beträgt $\pm 2,15$ % des Mittelwertes 10,71 mg%.

Die Mikromethode wurde bei 52 der Versuchspersonen auch mit KRAMER-TISDALLS Makromethode verglichen. Die Probeentnahme für beide Methoden erfolgte bei jeder Person simultan aus Kapillar- bzw. Venenblut. Das arithmetische Mittel der Makroserie liegt bei 10,60 mg%, die Dispersion ist 0,41 und der mittlere Fehler des Mediums $\pm 0,06$ mg%. Auch die Werte der Makromethode verteilen sich mit guter Annäherung nach der Normalkurve. Berechnung von eventueller Schrägheit und Exzess nach LINDBERG kann bei diesem Material keine Abweichung von der Normalverteilung aufdecken. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Mikro- und Makroserie ist klein und kann zufallsbedingt sein (Diff. = $0,11 \pm 0,10$ mg%). Die Streuung ist jedoch, wie erwartet, in der Mikroserie grösser als in der Makroserie (Diff. = $0,30 \pm 0,07$).

Die hier angewandte Mikromethode scheint sich also für die Zwecke der Untersuchung gut zu eignen.

Die Bestimmung des Gesamtstickstoffs erfolgte nach der kolorimetrischen Mikromethode von FOLIN und WU (BERGLUND und SCRIVER). Korrektur für Nicht-Proteinstickstoff wurde

mit 30 mg% bei den Erwachsenen und mit 25 mg% bei den Säuglingen vorgenommen. Um 1 g Proteinstickstoff auf 1 g Eiweiss umzurechnen, wurde der Faktor 6,25 benutzt. In dem oben erwähnten Versuchsmaterial gesunder Personen wurde das Gesamteiweiss nach diesem Verfahren bei 57 untersucht. Der Mittelwert ist $5,94 \pm 0,08 \%$, $\sigma = 0,63$. Auch in dieser Serie verteilen sich die Werte im wesentlichen nach der Normalkurve (Anwendung von LINDBERGS Methode zwecks Berechnung von eventueller Schrägheit und Exzess). Der Methodenfehler (25 gesunde Personen wie oben, Probe gleichzeitig von der rechten und linken Hand) übersteigt nicht 3 % des Mittelwertes und ist also nicht grösser als bei PULFRICHs Eintauchrefraktometermethode.

Bei 57 der erwachsenen, gesunden Versuchspersonen wurde der Wert des Serulkalks und der des Gesamteiweisses in derselben Blutprobe nach den oben angegebenen Mikromethoden untersucht. In der Serie wurde dann an der Hand dieser Werte die Kalziumionenkonzentration nach McLEAN und HASTINGS bestimmt. Sie beträgt durchschnittlich 5,25 mg%, die Dispersion ist 0,39 und der mittlere Fehler des Mediums 0,05 mg%. Diese Werte geben also den Normalwert für die Menge ionisierten Kalk im Serum und seine Variationen unter den gegebenen Verhältnissen an.

Gesunde Säuglinge.

Bei 132 neugeborenen, ausgetragenen Kindern (67 Mädchen und 65 Knaben) wurde die Menge ionisiertes Kalzium im Serum nach der oben angeführten Methode bestimmt. Keines der Kinder wies Krankheitszeichen auf. Das Durchschnittsalter bei der Probeentnahme war 5 Tage (Minimum 0, Maximum 9 Tage) und das Durchschnittsgewicht bei der Geburt 3430 g (Minimum 2900, Maximum 4360 g). Die Kalziumionenkonzentration in diesem Material ist durchschnittlich $5,70 \pm 0,05 \text{ mg\%}$, $\sigma = 0,57$. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern ist nicht nachweisbar, ebensowenig zwischen verschiedenen Altersabschnitten im Material. Vergleicht man

den Mittelwert mit dem der Erwachsenen (siehe oben), so findet man einen statistisch sichergestellten Unterschied ($0,45 \pm 0,07$ mg%), d. h. die neugeborenen, ausgetragenen Kinder haben durchschnittlich eine grössere Menge ionisierten Kalk je Volumeneinheit Serum als die Erwachsenen. Dies kann nicht mit einem im Verhältnis zu den Erwachsenen höheren Gehalt an Gesamtkalzium im Serum der Neugeborenen zusammenhängen; eher scheint der Serulkalkspiegel bei den Neugeborenen etwas niedriger zu liegen als bei den Erwachsenen meines Materials, bei dem es sich ja um Kapillarblut handelt ($10,50$ bzw. $10,71$ mg%). Der Unterschied kann hier indes zufallsbedingt sein ($0,21 \pm 0,12\%$). Zu bemerken ist, dass das hier untersuchte Material von Neugeborenen in den Monaten Dezember—März zusammengebracht ist, also zu einer Zeit des Jahres, wo bei Kleinkindern der Serulkalkspiegel im allgemeinen am niedrigsten liegt (BAKWIN und BAKWIN 1927). Dass letzteres auch für die Neugeborenen gilt, ist indes nicht nachgewiesen und wohl auch kaum anzunehmen (vgl. BAKWIN und BAKWIN 1932). Dagegen weisen die Neugeborenen hinsichtlich des Gesamtproteins eine deutliche Abweichung von den Erwachsenen auf. Der Mittelwert für die Neugeborenen in unserm Material ist $4,86 \pm 0,06\%$ und für die Erwachsenen (siehe oben) $5,94 \pm 0,08\%$. Die Differenz ist statistisch sichergestellt ($1,08 \pm 0,10\%$). Es ist also das Totalprotein, welches in erster Linie für die höhere Kalziumionenkonzentration im Serum der Neugeborenen entscheidend zu sein scheint.

Auch in einer Serie von 55 Säuglingen diesseits der Neugeborenenperiode (Alter 1—12 Monate, Median 6 Monate) wurde die Kalziumionenkonzentration im Serum bestimmt. Die Kinder waren alle frei von Krankheitszeichen und hatten sämtlich seit kurzer Zeit nach der Geburt unter ärztlicher Gesundheitsüberwachung (Säuglingsfürsorgestelle) gestanden. Wenn Rachitis bei ihnen vorgelegen hatte, war sie sehr leichter Natur gewesen. In diesem Zusammenhang ist daran zu erinnern, dass nicht einmal eine floride Rachitis die Kalziumionenkonzentration im Serum beeinflussen zu brauchen scheint (COMPERE, McLEAN und HASTINGS, HARNAPP, vgl. unten). 31 der Kinder (Durch-

schnittsalter 7,8 Monate) hatten längere oder kürzere Zeit vor der Probeentnahme D-Vitamin erhalten, in der Hauptsache zu prophylaktischen Zwecken. Ein Unterschied zwischen den so Behandelten und den Unbehandelten hinsichtlich der Menge von Gesamtkalzium oder seiner ionisierten Fraktion konnte bei dem vorliegenden Material nicht nachgewiesen werden, ebensowenig zwischen verschiedenen Altersabschnitten desselben. Die Probeentnahme erfolgte in den Monaten Oktober-März. Die Kalziumionenkonzentration der Serie hat den Mittelwert $5,27 \pm 0,04$ mg%, der sich also signifikativ von dem Wert der Neugeborenen unterscheidet. (Diff. = $-0,43 \pm 0,06$ mg%). Dagegen scheint der Wert gut mit dem der Erwachsenen übereinzustimmen.

Es wäre denkbar, dass die Jahreszeit eine Rolle für den Unterschied in der Kalziumionenkonzentration des Serums zwischen den neugeborenen einerseits und den älteren Säuglingen andererseits gespielt hätte, vorausgesetzt also, dass die Gesamtkalkwerte nach dem oben Gesagten bei den älteren Säuglingen im Zeitpunkt der Untersuchung auf ihrem jahreszeitlichen Minimum standen, während die Gesamtkalkwerte der Neugeborenen einer solchen jahreszeitlichen Variation nicht unterworfen sind. Dem widerspricht indes, dass ein Unterschied zwischen den Gesamtkalkwerten der neugeborenen und der älteren Säuglinge in dem Material nicht nachweisbar ist (Diff. = $0,15 \pm 0,13$ mg%). Es ist ja möglich, dass ein solcher Unterschied bei einem grösseren Material hätte hervortreten können, aber eine entscheidende Rolle für die hier aktuelle Frage kann er jedenfalls nicht gespielt haben. Vielmehr ist es auch hier das Gesamtprotein, welches in erster Linie den Unterschied der Kalziumionenkonzentration zwischen den beiden Materialgruppen bedingt. Bei den älteren Säuglingen liegt nämlich der Wert des Gesamtproteins durchschnittlich bei $5,50 \pm 0,03$ %, während die Neugeborenen (siehe oben) den Mittelwert $4,86 \pm 0,06$ % aufweisen. Der Unterschied ist statistisch sichergestellt ($0,64 \pm 0,07$ %). Auch gegenüber den Erwachsenen zeigen die älteren Säuglinge einen abweichenden Proteinwert, dieser liegt nämlich bei den ersteren höher

(Diff. = $0,44 \pm 0,09$ %). Trotzdem scheinen die Kalziumionenkonzentrationen bei den Erwachsenen und den älteren Säuglingen keine Divergenzen aufzuweisen, wie bereits oben bemerkt wurde. Dies beruht in erster Hand auf einer kompensatorischen Wirkung der Gesamtkalkwerte, die bei den Erwachsenen auch höher sind als bei den Säuglingen. (Die Differenz, $0,36 \pm 0,13$ mg%, ist über 2,5mal grösser als ihr mittlerer Fehler und wird deshalb als statistisch wahrscheinlich betrachtet.) Dieser letztgenannte Umstand kan ja indes eventuell auf die oben erwähnte jahreszeitliche Variation des Serumkalks bei den Kindern zurückgeführt werden und würde solchenfalls darauf hindeuten können, dass zu anderen Jahreszeiten der ionisierte Kalk bei den Säuglingen höher liegt als bei den Erwachsenen. Hierüber kann ich mich indes bei dem vorliegenden Material nicht äussern. Ein Unterschied zwischen den Herbst- und den Frühjahrsmonaten hinsichtlich des Gesamtkalziums oder seiner ionisierten Fraktion ist nämlich bei den untersuchten Säuglingen nicht nachweisbar. Natürlich besteht die Möglichkeit, dass auch das Gesamtprotein jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen ist, weshalb sich die Kalziumionenkonzentration bei den Säuglingen trotz Variationen des Gesamtkalziumgehalts denkbarerweise das ganze Jahr hindurch auf derselben Höhe halten könnte.

Schon während des ersten oder der zwei ersten Lebensmonate scheint die hohe Kalziumionenkonzentration im Serum bei den Neugeborenen auf das Niveau zu sinken, welches dann — wenigstens was die dunkle Jahreszeit betrifft — Säuglingen und Erwachsenen gemeinsam zu sein scheint. Welche Bedeutung dies für die Neigung der Kinder zu Rachitis- und Tetaniesymptomen in verschiedenen Altersabschnitten des ersten Lebensjahres haben kann, vermag ich hier nicht näher zu beurteilen. Indes ist auch hervorzuheben, dass man nicht ohne weiteres annehmen kann, dass der Wert des ionisierten Kalkes, den man bei Untersuchungen nach der Methode von McLEAN und HASTINGS von Serum allein erhält, die wirklichen Verhältnisse in vivo bei den Neugeborenen ebenso widerspiegelt wie bei den älteren Säuglingen und den Er-

wachsenen. McLEAN und HASTINGS haben nachgewiesen, dass »the results upon serum and upon plasma from blood prevented from coagulation, by a means which does not interfere with the ionization of calcium, are indistinguishable«. Wenn das Blut koaguliert, wird ein Teil vom Kalzium des Plasmas an das Koagel gebunden und ebenso ein Teil seines Proteins, nämlich das Fibrinogen. Das Serum enthält also weniger Kalzium und weniger Protein als das Plasma. Eine Verminderung des Gesamtkalziums setzt die Kalziumionenkonzentration herab, aber eine Proteinabnahme erhöht dieselbe, was wohl die Ursache sein dürfte, dass die Werte des ionisierten Kalks in Plasma und Serum praktisch dieselben sind. Bei den Neugeborenen muss man indes bedenken, dass der Fibrinogengehalt des Plasmas bei ihnen niedriger ist als bei den älteren Säuglingen und den Erwachsenen (vgl. NAESLUND). Unter der Voraussetzung, dass bei den Neugeborenen ebensoviel Kalzium an das Koagel gebunden wird wie bei den älteren Säuglingen und den Erwachsenen, würde dann bei den Neugeborenen die Kalziumionenkonzentration im Plasma noch höher sein als im Serum. Indes scheint infolge des geringen Fibrinogengehalts des Blutes der Neugeborenen nur ein entsprechend geringerer Teil des Plasmakalziums an das Koagel gebunden zu werden (KRANE), weshalb die Verhältnisse hinsichtlich der Kalziumionenkonzentration in Plasma und Serum bei den älteren Säuglingen und den Erwachsenen ihre Entsprechung auch bei den Neugeborenen haben dürften.

Prämatüre Säuglinge.

Um zu untersuchen, ob ein gesetzmässiger Unterschied zwischen den Kindern mit bei der Geburt normalen Geburtsgewicht (d. h. im grossen und ganzen ausgetragenen Kindern) und den bei der Geburt untergewichtigen (d. h. den nicht ausgetragenen Kindern) hinsichtlich der Kalziumionenkonzentration des Blutserums besteht, wurde diese letztere bei 15 prämaturen Kindern in den ersten Wochen nach der Geburt kontrolliert. Die Kinder hatten ein Geburtsgewicht zwischen

1250 und 2500 g, und ihr Alter bei der Probeentnahme schwankte zwischen 4 Tagen und 4 Wochen. Der Mittelwert der Serie ist $5,51 \pm 0,10$ mg%, und eine Abweichung der prämaturen von den ausgetragenen Kindern in der genannten Hinsicht ist bei diesem Material nicht zu konstatieren. Dagegen ist es wahrscheinlich, dass man bei einem grösseren Prämaturnmaterial hätte nachweisen können, dass die im Vergleich mit den älteren Säuglingen relativ höhere Kalziumionenkonzentration der ausgetragenen auch bei den neugeborenen prämaturen Kindern vorliegt. (Die Differenz in dem vorliegenden Material ist über 2mal grösser als ihr mittlerer Fehler.) Es ist möglich, dass die Werte bei den prämaturen Kindern langsamer auf die mittlere Höhe der älteren Säuglinge sinken als bei den ausgetragenen; einen Beleg hierfür hat indes das mir zur Verfügung stehende kleine Material von Prämaturen nicht erbracht.

Rachitische Säuglinge.

Wie oben (S. 162) bemerkt, ist von verschiedenen Seiten (COMPÈRE, McLEAN und HASTINGS, HAENAPF) nachgewiesen worden, dass die Kalziumionenkonzentration des Blutserums bei Rachitis nicht von den normalen Werten abzuweichen braucht. In 4 Fällen von florider, unbehandelter Rachitis bei Säuglingen hatte ich auch Gelegenheit, dies festzustellen. Indes muss man natürlich damit rechnen, bei einem Durchschnittsmaterial rachitischer Säuglinge niedrigere Mittelwerte zu bekommen, weil ja die latente Tetanie, die sich nicht immer mit den gewöhnlichen mechanischen und elektrischen Prüfungen der Übererregbarkeit entdecken lässt, oft bei den rachitischen Kindern vertreten ist, dagegen praktisch überhaupt nicht bei den rachitisfreien.

Fiebernde Säuglinge.

Man hat geltend gemacht, dass das Fieber durch seine Neigung, Alkalose hervorzurufen, den ionisierten Serummalk vermindern könnte. In einer früheren Arbeit (1941) habe ich

darauf hingewiesen, dass von Kindern mit Krampfanfällen bei erwiesener Spasmophilie ca. 25 % Temperaturerhöhungen bis 38° und mehr im Anschluss an den Anfall aufweisen. Es ist bekannt (ZAPPERT u. a.), dass ein Krampfanfall als solcher — und dies gilt auch für heftige langanhaltende Krämpfe bei Kindern — die Körpertemperatur nur um einige Zehntel Grad zu erhöhen vermag. Die gemessenen Fiebertemperaturen der kräpfenden Spasmophiliekinder können also nicht gut auf dem Anfall als solchem beruhen, sondern dürften der Ausdruck von Infektionen irgendwelcher Art sein. Deshalb liegt die Annahme nahe, dass, da die Kalziumionenkonzentration bei der manifesten Tetanie niedrig ist, eine Erhöhung der Körpertemperatur infolge einer akuten Infektion in vielen Fällen von spasmophilen Konvulsionen bei Kindern die direkt auslösende Ursache des Anfalls war, indem die schon vorher niedrigen Werte der ionisierten Kalkfraktion des Blutes weiterhin gesenkt wurden, so dass die Schwellenwerte erreicht wurden, bei denen Konvulsionen auftreten. Auch bei Erwachsenen scheint Fieber eine latente Tetanie in manifestes Stadium überführen zu können (LACHMANN). Dass anhaltende Fieberzustände den Gesamtkalziumgehalt im Serum von Kindern herabsetzen können, ist von BAKWIN und BAKWIN (1927) nachgewiesen worden. Unter solchen Umständen ist es von Interesse zu untersuchen, inwieweit Fieberzustände bei Säuglingen überhaupt die Neigung haben, mit verminderter Kalziumionenkonzentration im Serum zu verlaufen. Ein ideales Verfahren zu diesem Zweck wäre natürlich gewesen, bei demselben Kinde in einer genügend grossen Anzahl von Fällen die Werte in Zuständen ohne und mit Fieber zu bestimmen. Da sich dies indes aus praktischen Gründen nicht leicht in einwandfreier Weise tun lässt, bin ich statt dessen von einem Material fiebernder Säuglinge ausgegangen, um dann die Durchschnittswerte mit denen des Normalmaterials in entsprechendem Alter zu vergleichen.

Das Material besteht aus 48 Säuglingen im Alter von 1—12 Monaten (Median 7 Monate), welche sämtlich Fieber im Anschluss an akute Infektionszustände hatten, aber sonst nicht

auffallend von dem auf S. 162 beschriebenen Normalmaterial gesunder Säuglinge in entsprechendem Alter abweichen. Die akuten Infektionen wurden in den Krankengeschichten als Pharyngitis ac., Otitis media ac., Stomatitis ac., Pseudocroup, Bronchopneumonia ac., Pneumonia ac. oder Cystopyelitis ac. verzeichnet. Alle diese Krankheiten sind also zu einer Gruppe vereinigt. Pharyngitis ac. war die gewöhnlichste Diagnose (in 14 Fällen die einzige, in 13 Fällen kombiniert mit einer der übrigen Diagnosen). Die Infektionen waren sämtlich akut und betrafen vorher gesunde Kinder. Die Blutproben wurden an einem der ersten Krankheitstage entnommen. Die Temperatur wurde in den ersten 3 Stunden vor oder nach der Probeentnahme registriert und schwankte zwischen 38,5 und 40,7° (Median 39,2°).

Die Kalziumionenkonzentration der Serie hat den Mittelwert $5,04 \pm 0,07$ mg% und unterscheidet sich also praktisch signifikativ von der des Normalmaterials (Diff. = $-0,23 \pm 0,08$ mg%). Bei den fiebernden Säuglingen ist somit die Kalziumionenkonzentration im Serum etwas niedriger als bei den gesunden. Auch der Gesamtkalziumspiegel scheint bei den fiebernden Kindern gesenkt zu sein ($9,97 \pm 0,12$ mg%); die Differenz gegenüber den gesunden Kindern ($0,38 \pm 0,16$ mg%) ist über 2mal grösser als ihr mittlerer Fehler, und es ist also wahrscheinlich, dass eine Untersuchung an einem grösseren Material statistisch eine Entscheidung in der erwarteten Richtung gebracht hätte. Die Materialgruppen von gesunden und kranken Säuglingen stammen aus derselben Jahreszeit (siehe oben). BAKWIN und BAKWINS oben angeführte, in einzelnen Fällen von prolongierter febriler Infektion bei Kindern gemachte Beobachtung, dass das Serumkalzium während des Fieberstadiums abnimmt, scheint also auch allgemeiner für akute Fieberzustände in den Säuglingsjahren zu gelten, wenn gleich die Abnahme dann nur gering ist. — Der Gehalt des Serums an Gesamtprotein zeigt in dem vorliegenden Material keine Abweichungen zwischen den beiden Gruppen von Kindern, den gesunden und den febrilen (Mittelwerte 5,50 bzw. 5,54 %).

Der verhältnismässig hohe Prozentsatz fiebernder Fälle bei

spasmophilen Konvulsionen könnte sich somit dadurch erklären, dass ein Fieberzustand im Zusammenhang mit einer akuten Infektion im allgemeinen die Kalziumionenkonzentration im Blut der Säuglinge herabsetzt. Ob dann die Temperaturerhöhung als solche oder eventuell eine Toxinwirkung seitens des Infektionsherdes oder beides zusammen hierbei in erster Linie wirksam ist, steht bis auf weiteres dahin.

Krampfende Kinder.

Dass bei Konvulsionen auf Tetaniegrundlage sowohl bei Kindern als bei Erwachsenen der ionisierte Kalk des Blutserums in der Regel auf sehr niedrige Werte sinkt, ist jetzt eine bekannte Tatsache. Er folgt dabei im allgemeinen dem Gesamtkalkspiegel, aber in einigen Fällen ist festgestellt worden (MORRIS, HARNAPP), dass der Gesamtkalk normal oder nur unbedeutend vermindert sein kann, während seine ionisierte Fraktion stark herabgesetzte Werte aufweist. Wie oft dies vorkommt, ist ja von grossem Interesse für einen Pädiater. Ich hatte nur Gelegenheit, 3 Säuglinge mit spasmophilen Konvulsionen (mechanische und elektrische Übererregbarkeit) in den ersten Stunden nach dem Anfall und vor Einleitung der Therapie zu untersuchen. In allen 3 Fällen war die Kalziumionenkonzentration niedrig (3,2, 2,8 bzw. $< 1,5$ mg%), aber gleichzeitig lag auch der Gesamtkalk des Serums unter dem Normalen (6,6, 5,9 bzw. 2,2 mg%). In 4 Fällen von latenter Spasmophilie bei Säuglingen (keine Konvulsionen oder sonstige Manifestationen der Tetanie, aber ausgesprochene mechanische und elektrische Übererregbarkeit) waren die Werte des ionisierten Kalkes gleichfalls bei sämtlichen etwas niedrig (3,8—4,8 mg%), aber gleichzeitig lagen auch die Gesamtkalkwerte am unteren Rande (7,6—8,9 mg%). Deshalb ist ein grösseres Material erforderlich, um die obige Frage zu beantworten. — In diesen Zusammenhang ist auch daran zu erinnern, dass bei manifester Tetanie bei Kindern weder das Gesamtkalzium des Serums noch seine ultrafiltrable Fraktion (SIWE) notwendig herabgesetzt zu sein braucht. Man dürfte daher erwarten

können, dass nicht einmal ein normaler Wert der Kalziumionenkonzentration des Serums in einem einzelnen Fall mit Sicherheit eine spasmophile Genese eines Krampfanfalls bei einem Säugling ausschliesst, wenn auch eine Bestimmung des ionisierten Kalks hier sicher im allgemeinen wertvolleren Anschluss gibt als eine Feststellung des Gesamtkalkgehalts allein.

Die sog. initialen Fieberkrämpfe bei Kindern haben nach Ansicht mancher Forscher (GRAHAM, MORRIS, RENNIE u. a.) spasmophile Grundlage. In einer früheren Arbeit (1941) habe ich eine Reihe Belege angeführt, dass dies nicht der Fall sein kann. So ist das Prädilektionsalter für die initialen Fieberkrämpfe ein anderes als für die spasmophilen Krämpfe, ferner ist das Risiko, initiale Fieberkrämpfe zu bekommen, relativ am grössten in der Jahreszeit (Sommer), wo das Risiko spasmophiler Anfälle am geringsten ist usw. Unter anderm wurde auch nachgewiesen, dass die ionisierte Kalkfraktion des Serums in der grossen Mehrzahl der Fälle bei den initialen Fieberkrämpfen nicht herabgesetzt sein kann. In 3 Fällen endlich, wo Blutproben in sehr engem Anschluss an die Anfälle entnommen wurden (einmal während des Anfalls selbst), wurde die Kalziumionenkonzentration im Serum untersucht und zeigte in sämtlichen Fällen normale Werte. Ich kann hier diese Reihe von Untersuchungen über die Kalziumionenkonzentration bei initialen Fieberkrämpfen durch 13 neue Fälle ergänzen.

In sämtlichen diesen 13 Fällen handelte es sich um typische initiale Fieberkrämpfe (eventuell mit Ausnahme von 3, welche positive Spasmophiliezeichen im Anschluss an den Anfall aufwiesen, siehe unten). Das Alter der Kinder schwankte zwischen 6 Monaten und $3\frac{1}{2}$ Jahren (Median 17 Monate), und die Temperatur, welche im Anschluss an den Anfall (0—4 Stunden nach demselben) gemessen wurde, variierte zwischen $38,5^{\circ}$ und $40,2^{\circ}$ (Median $39,3^{\circ}$). Das Material wurde nicht so gewählt, dass Kinder mit positiven Spasmophiliezeichen im Anschluss an den Anfall ausgeschlossen wurden, sondern ich berücksichtigte alle Kinder, die während eines gewissen Zeitraums ($1\frac{1}{2}$ Jahre) wegen Krampfanfällen in die Pädiatrische Universitätsklinik in Uppsala aufgenommen worden

waren und im Anschluss an den Anfall eine Temperatursteigerung auf $38,5^{\circ}$ oder mehr aufgewiesen hatten, falls Blutproben innerhalb des oben angegebenen Zeitraums (0—4 Stunden) nach dem Krampf entnommen werden konnten. Bei zwei der Kinder wurde die Blutprobe während des Anfalls selbst entnommen und bei 5 andern binnen zwei Stunden nach demselben. Die Proben bei diesen 7 Kindern und den 6 übrigen zeigten in keinem Fall subnormalen Wert der Kalziumionenkonzentration im Serum. Dies gilt also auch für die 3 Fälle, bei denen positive Spasmophiliezeichen im Anschluss an den Anfall bestanden (positive Facialisphänomene). Der Mittelwert der ganzen Serie (das arithmetische Mittel) für die Kalziumionenkonzentration ist $5,10 \text{ mg\%}$; dies stimmt also mit dem Mittelwert für die fiebernden, krampffreien Säuglinge überein (S. 168). Das Material ist zu klein für weitere vergleichende Berechnungen, aber so viel dürfte man sagen können, dass, wenn auch der Fieberzustand als solcher eine leichte durchschnittliche Senkung der Kalziumionenkonzentration im Blutserum herbeiführt, diese Untersuchungen doch entschieden gegen eine spasmophile Genese der initialen Fieberkrämpfe sprechen, da der ionisierte Kalk so gut wie ausnahmslos im Zusammenhang mit den spasmophilen Anfällen stark abnimmt.

Auch bei einer Anzahl anderer Krampfstände während der ersten zwei Lebensjahre (Gehirnblutung 2 Fälle, Meningitis verschiedener Genese 3 Fälle, Epilepsie? 1 Fall, agonale Krämpfe 1 Fall) wurde die Kalziumionenkonzentration im Serum bestimmt, in der Regel während des Anfalls oder unmittelbar danach. Auffallende Abweichungen vom Normalen konnten dabei nicht konstatiert werden, ausser in einem Fall (Hirnblutung bei einem 1 Tag alten Kind, Probe während des Anfalls entnommen), wo die Kalziumionenkonzentration bei $3,9 \text{ mg\%}$ lag (Gesamtkalzium $7,8 \text{ mg\%}$, Gesamtprotein $5,54 \text{ \%}$).

Kinder mit Hyperventilationstetanie.

Seit den Untersuchungen von GRANT und GOLDMAN 1920 ist es bekannt, dass das Tetaniebild, das bei Menschen experi-

mentell durch forcierte Atmung hervorgerufen werden kann, ohne gesenkte Werte des Gesamtkalziums im Serum verläuft. Dasselbe ist bei der spontanen Hyperventilationstetanie nachgewiesen worden. Man hat deshalb angenommen, dass es die ionisierte Kalkfraktion ist, welche bei der forcierten Atmung sinkt, während das Gesamtkalzium auf seiner normalen Höhe verbleibt. Untersuchungen aus neuerer Zeit in ein paar Fällen von spontaner Hyperventilationstetanie (SCHULTZEE und LEBET) haben indes ergeben, dass dies offenbar nicht der Fall ist, nicht einmal wenn die Hyperventilation eine bedeutende Zunahme des pH-Wertes im Blute herbeiführt. Bei einem Versuch wurde auch festgestellt, dass eine durch intravenöse Kalziumchloridzufuhr gesteigerte Kalziumionenkonzentration im Serum keinen Einfluss auf die Schnelligkeit oder Intensität hatte, mit der die Tetanie nach forciertem Atmen eintrat.

Da diese Verhältnisse nur in geringem Umfang in den Kinderjahren untersucht zu sein scheinen, habe ich bei 15 Kindern Hyperventilationsversuche angestellt, um Tetanieerscheinungen hervorzurufen und dabei die Variationen des Gehaltes des Blutserums an Gesamtkalzium und ionisiertem Kalzium zu studieren. Die Versuchspersonen waren gesunde Schulkinder im Alter von 9—11 Jahren (8 Mädchen, 7 Knaben). Ich liess sie eine bequeme sitzende Stellung einnehmen und dann während eines zwischen 5 und 11 Minuten wechselnden Zeitraums unter Kontrolle maximale Tiefatmungen, 15—20 je Min., machen. Unmittelbar vor und nach dem Experiment wurde die mechanische Nervenerregbarkeit im Facialisgebiet untersucht und Blutproben, wie oben angegeben, aus der Fingerbeere entnommen. Bei sämtlichen Kindern wurde die mechanische Erregbarkeit während der Versuche auffallend gesteigert. Zwei der Kinder wiesen schon zu Beginn des Versuches positives Facialisphänomen im oberen Ast auf, doch war dasselbe in diesen Fällen am Ende des Versuchs bedeutend lebhafter. Bei den 13 übrigen konnte das Facialisphänomen zu Beginn des Versuchs nicht im oberen Ast ausgelöst werden; am Ende des Versuchs zeigten indes 11 von ihnen ein lebhaftes Facialisphänomen im oberen Ast, während

die gesteigerte Erregbarkeit nach den Tiefatmungen bei den 2 restierenden Kindern nur in den unteren Ästen hervortrat. Die elektrische Erregbarkeit wurde nicht geprüft, unter anderm weil sich die relativ schmerzhafteste Probe (Kathodenöffnungszuckung) bei so alten Kindern ziemlich schwer beurteilen lässt, wenn es sich um wiederholte Prüfungen und kleine Gradunterschiede handelt. Bei 5 der Kinder wurde am Ende des Versuchs eine gewisse Steifheit der Lippen und Artikulationsschwierigkeit beobachtet, bei 2 andern Tetaniestellung der Finger. Alle Erscheinungen waren einige Minuten nach Abbruch der Versuche verschwunden. Als Resultat der Untersuchung ergab sich, dass der Gehalt des Blutserums an Gesamtkalzium und ionisiertem Kalzium im Durchschnitt vor und nach den Versuchen derselbe war; eine Tendenz zu Änderung in bestimmter Richtung bestand nicht einmal bei den Kindern mit den mehr hervortretenden Tetanieerscheinungen.

Die Versuche stützen also die Auffassung, dass die Hyperventilationstetanie nicht mit einer quantitativen oder qualitativen Veränderung des Kalkes im Blutserum verbunden ist.

Zusammenfassung.

Um die Kalziumionenkonzentration im Blutserum bei gesunden Säuglingen in verschiedenen Altersabschnitten sowie bei einer Reihe Krankheitszustände in den Kleinkindjahren zu untersuchen, hat der Verfasser bei einem Kindermaterial die von McLEAN und HASTINGS angegebene Methode angewandt, die sich auf deren Beobachtung gründet, dass die Kalziumionenkonzentration auf einem Gleichgewichtsverhältnis zwischen Gesamtkalzium und Gesamtprotein im Blutserum beruht. Die Resultate sind folgende:

Bei neugeborenen, ausgetragenen Säuglingen ist die Kalziumionenkonzentration im Blutserum etwas höher als bei erwachsenen Normalpersonen und auch höher als bei gesunden Säuglingen diesseits der Neugeborenenperiode (Alter von 1—12 Monaten). Dies hängt mit dem Gesamtprotein zusammen, welches bei den Neugeborenen auf einem niedrigeren Niveau

liegt als bei den übrigen beiden Gruppen. Die neugeborenen Prämaturen weisen keine grösseren Abweichungen von den neugeborenen Ausgetragenen hinsichtlich der Kalziumionenkonzentration im Serum auf.

Bei florider, unbehandelter Rachitis von Kleinkindern braucht die Kalziumionenkonzentration im Serum nicht von den normalen Werten abzuweichen. In diesem Punkt werden also die Beobachtungen einiger anderer Forscher bestätigt.

Bei akuten Infektionszuständen mit Fieber bei Säuglingen (Alter von 1—12 Monaten) sinkt die Kalziumionenkonzentration im Serum durchschnittlich etwas, was den relativ hohen Prozentsatz fiebernder Fälle bei spasmophilen Konvulsionen erklären kann. Auch der Gesamtkalziumgehalt des Serums scheint sich unter den angegebenen Verhältnissen nach unten zu verschieben.

Bei einer Reihe verschiedener Krampfkrankheiten in den Kleinkindjahren wurde die Kalziumionenkonzentration im Serum im Anschluss an Anfälle bestimmt. Speziell wurden die initialen Fieberkrämpfe (13 Fälle) in dieser Beziehung untersucht, wobei der Verfasser weitere Stützen für seine früher ausgesprochene Ansicht fand, dass die initialen Fieberkrämpfe keine spasmophile Grundlage haben.

Bei 15 Schulkindern wurden Hyperventilationsversuche gemacht, welche zu mehr oder weniger ausgesprochenen Tetanieerscheinungen führten. Belege dafür, dass der Gesamtkalziumgehalt oder die Kalziumionenkonzentration des Serums bei Hyperventilationstetanie vom Normalen abweicht, ergaben diese Versuche nicht.

Hyg.
(1935
(1935
dents
Suppl
GRA
Wach
JOSE
97, 2
hage
serin
J. P
— M
et g
han
gow
31,
med
ZAP

Schrifttum.

- BAKWIN und BAKWIN: Am. J. Dis. Child. 34, 994 (1927). — Am. J. Hyg. 15, 766 (1932). — BERGLUND und SCRIVER: Acta med. scand. 86, 82 (1935). — COMPERE, McLEAN und HASTINGS: Am. J. Dis. Child. 50, 77 (1935). — DAHLBERG: Statistical Methods for Medical and Biological Students. London 1940 (Allen and Unwin). — EHRSTRÖM: Acta med. scand. Suppl. 58 (1934). — GRAHAM: The Glasgow Med. J. 117, 113 (1932). — GRANT und GOLDMAN: Am. J. Physiol. 52, 209 (1920). — HARNAPP: Klin. Wschr. 17, 1731 (1938). — HERLITZ: Acta paed. 29, suppl. 1 (1941). — JOSEFSSON: Rev. Franc. Péd. 15, 417 (1940). — KRANE: Z. Geb. und Gyn. 97, 22 (1930). — LACHMANN: Hypoparathyreoidism in Denmark. Diss. Kopenhagen 1941 (Munksgaard). — LEBEL: Undersogelser over serumkalkens jonisering (dänisch). Diss. Kopenhagen 1939 (Busck). — McLEAN und HASTINGS: J. Biol. Chem. 107, 337 (1934). — Amer. J. Med. Sciences 189, 601 (1935). — MORRIS: The Glasgow Med. J. 117, 126 (1932). — NAESLUND: Acta obst. et gyn. scand. 11, 293 (1931). — NORINDER: Upsala Läkareförenings Förhandlingar, ny följd 45, 419 (1939). Diss. (deutsch). — RENNIE: The Glasgow Med. J. 117, 133 (1932). — RONA und TAKAHASHI: Biochem. Zschr. 31, 336 (1911). — Ibid. 49, 370 (1913). — SCHULTZER und LEBEL: Acta med. scand. 101, 303 (1939). — SIWE: Z. Kinderheilk. 57, 446 (1935). — ZAPPERT: Erg. Inn. Med. 43, 149 (1932).

AUS DEM STOCKHOLMER EPIDEMIEKRANKENHAUS, VORSTAND: DOZENT
ROLF BERGMAN, UND DEM STAATLICHEN BAKTERIOLOGISCHEN LABORA-
TORIUM, VORSTAND: PROFESSOR CARL KLING.

Neuritis Optica bei Poliomyelitis.

Eine klinische und experimentelle Untersuchung.

Von

ROLF BERGMAN, K. O. GRANSTRÖM und J. HENNING MAGNUSSON.

Literaturübersicht.

In der Reihe der Hirnnerven, welche bei der Poliomyelitis affiziert sein können, steht der Nervus opticus keineswegs an bevorzugter Stelle. Vereinzelt Fälle von Opticusneuritis, welche im Anschluss an ein als Poliomyelitis gedeutetes Krankheitsbild aufgetreten waren, sind jedoch beschrieben worden. Die Beobachtungen, welche im Schrifttum am häufigsten angeführt werden, um diese Frage zu beleuchten, dürften folgende sein:

TEDESCHI (1904) untersuchte ein 7jähriges Mädchen, das im Alter von 10 Monaten eine Poliomyelitis durchgemacht hatte, bei welcher vorzugsweise die Extremitäten der linken Seite befallen worden waren. Als Folgen dieser Infektion bestanden bei der Untersuchung eine Skoliose, eine Parese des linken Arms und eine linksseitige Gesichtshemiatrophie mit völliger Amaurose und Opticusatrophie auf dieser Seite. Die Opticusatrophie fasste der Autor als das Resultat einer Neuritis des Sehnerven im Anschluss an die Poliomyelitisinfektion auf.

WICKMAN (1907) hat den Fall eines 14jährigen Mädchens beschrieben, welches 2 Monate vorher erkrankt war. Am Zeitpunkt der Untersuchung lag eine schwere atrophische Lähmung beider Beine mit Verlust der Patellarreflexe und Aufhebung der faradischen Reizbarkeit vor. Die Bauchmuskulatur war vollständig gelähmt. Die Kranke hatte Paresen der Arme und eine leichte Parese des N. abducens auf der linken Seite. Die ophthal-

moskopische Untersuchung ergab folgendes: »Rechts war die ganze Papille von schmutzig-grauroter Farbe, sie erschien auch etwas vergrößert. Die Grenzen waren völlig undeutlich, verwischt, mit zahlreichen radiären Streifen.»

KOPLIK (1911) berichtete über einen 5jährigen Knaben, der fünf Wochen früher unter hohem Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen erkrankt war. Bei der Untersuchung war er soporös, hatte eine leichte Nackenstarre und gesteigerte Reflexe, aber keine Paresen. Auf der linken Seite lag ein Strabismus convergens vor. Die Lumbalpunktion ergab eine leichte Drucksteigerung, sonst jedoch keine Veränderungen. Die einen Tag später vorgenommene Augenspiegeluntersuchung ergab kleine Netzhautblutungen, aber keine Stauungspapillen. Zwei Wochen nach der ersten Untersuchung war der Knabe immer noch apathisch und soporös. Die Nackenstarre bestand weiter, und die rechte Gesichtshälfte war schlaff. Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergab nun eine sog. »postneurotische« Atrophie der Nn. optici mit Blutungen in die Retinae. Nach weiteren 2 Wochen konnte Pat. das Bett verlassen, war deutlich ataktisch, sonst aber beschwerdefrei und ohne Anzeichen einer Sehestörung.

CLOWES (1912) hat einen Fall von akuter Myelitis mit Opticusneuritis beobachtet. Das plötzliche Einsetzen, der Charakter und die Progressivität der Symptome mit Exitus letalis am 14. Krankheitstage sprechen nach diesem Autor für die Möglichkeit einer Poliomyelitisinfektion als Kausalfaktor. Der Fall wurde nicht pathologisch-anatomisch untersucht.

HERTZ, JOHNSON und DEFREE (1913) beschrieben den Fall eines 12 ¹/₂jährigen Knabens, welcher an akut einsetzenden Paresen und »optic neuritis and ocular palsy« erkrankt war. Der Liquor cerebrospinalis wies Zellzunahme auf (mononukleäre und polynukleäre Zellen in ungefähr derselben Anzahl). Der Zustand des Kranken besserte sich binnen verhältnismässig kurzer Zeit ganz wesentlich. Die Autoren deuteten diesen Fall als eine Polioenzephalomyelitis.

CANESTRINI (1913) hat über einen Fall berichtet, bei dem u. a. sehr ausgesprochenes Kriebeln in Fingern und Zehen auf der linken Seite wie auch in den Fingern der rechten Hand bestand. Bei der Untersuchung lag folgendes Bild vor: Bindehautreflexe fehlten, Amaurose des linken Auges mit Opticusneuritis, Rachenreflexe waren nicht auslösbar, Zungentremor, Fehlen der Tricepsreflexe auf der linken Seite, Fehlen der Periostreflexe, N. radialis und ulnaris in ihrem ganzen Verlauf druckempfindlich, Beweglichkeit und grobe Kraft im linken Arm herabgesetzt.

GUILLAIN (1913) untersuchte einen 18jährigen Jüngling, der

ganz akut unter Kopfschmerzen, Erbrechen und einem sehr raschen Nachlassen der Sehschärfe erkrankte, so dass er Personen in der Umgebung nicht sehen konnte; lediglich die Lichtwahrnehmung war erhalten. Der Liquor wies eine starke Vermehrung der Lymphozyten auf, es bestand aber keine Drucksteigerung. Die Patellarreflexe waren gesteigert, die Temperatur war normal. Die Augenuntersuchung ergab folgendes: keine Stauungspapille, starke Herabsetzung der Sehschärfe, keine Läsion der Retina, Läsion des N. opticus in der peripheren Partie desselben. Später kamen ein positives Kernigsches Zeichen, Facialisparesen sowie Ataxie beim Gehen hinzu. Die Augenerscheinungen, deren Voraussetzung nach Ansicht des Autors eine Opticusneuritis war, hielten 6 Wochen an. Nach dieser 6 Wochen dauernden Entwicklung gingen die Symptome zurück, und der Patient wurde geheilt mit lediglich einer leichten Herabsetzung der Sehschärfe entlassen, welche zuvor bei sowohl dem linken wie rechten Auge nur 5/40 betragen hatte. Einen Monat nach der Entlassung war auch die Sehschärfe normal.

NETTER (1913) erwähnte im Anschluss an die Mitteilung von GUILLAIN zwei Fälle. Bei dem einen handelte es sich um ein 20 Monate altes Mädchen mit meningealen Symptomen und im Zusammenhang hiermit 4 Tage anhaltender Blindheit. — Der andere Fall betraf einen 30jährigen Mann, der unter katarrhalischen Erscheinungen, Kopfschmerzen, Nackenstarre und progredienter Blindheit erkrankt war. Es folgten Paresen der unteren und später auch der oberen Extremitäten, und der Kranke kam binnen kurzem an einer Respirationslähmung ad exitum. Der Autor war davon überzeugt, dass es sich bei diesen beiden Fällen um eine Poliomyelitisinfektion gehandelt hatte. Angaben über Augenuntersuchung fehlen, und die Obduktion konnte bei dem Falle mit tödlichem Ausgang nicht vorgenommen werden.

BATTEN (1916) hat ein 5 1/2 Jahre altes Kind beobachtet, welches akut an Kopfschmerzen erkrankte, die von völligem Verlust der Sehfähigkeit und Ophthalmoplegia externa begleitet wurden. Die Ophthalmoplegie verschwand binnen eines Monats fast vollständig. Das Kind blieb indessen gänzlich blind. In diesem Falle lagen nur Anzeichen eines leichten Papillenödems vor, keine ausgesprochenen Zeichen von Opticusneuritis.

WERNSTEDT (1917) beschrieb 3 Fälle mit Sehstörungen. Der erste Kranke, ein 4jähriger Knabe, »war anscheinend auf beiden Augen amaurotisch. Er schien nämlich Gegenstände, welche ihm vorgehalten wurden, überhaupt nicht zu erkennen. Pupillen klein und starr.« Dieser Patient wies eine Ophthalmoplegia externa bilateralis auf, welche fast vollständig war. Bei dem zweiten

Falle lag eine linksseitige Hemianopsie vor. — Der dritte Fall, ein 9jähriges Mädchen, erkrankte unter Frösteln, Kopfschmerzen und Erbrechen sowie leichter Nackenstarre. Später kam eine Lähmung des rechten Beines, rechten Armes und der rechten Gesichtshälfte hinzu, sowie fast völlige Blindheit des rechten Auges. Nach einigen Tagen verschwand die Lähmung des rechten Armes. Das Auge besserte sich, und die Sehfähigkeit kehrte zurück. — Bei keinem dieser Fälle waren eingehendere Untersuchungen der Augen vorgenommen worden.

GHORMLEY (1925) untersuchte einen 18jährigen Jüngling, der plötzlich unter schweren Stirnkopfschmerzen, Erbrechen und Fieber erkrankt war. Nach einigen Tagen war der Patient in beiden Armen vollständig paretisch, hatte Schmerzen in den Schulterregionen und ebenso heftige Schmerzen längs der Nervenstämmе beider Arme. Als der Kranke nach 4wöchiger Krankheit zu lesen versuchte, erschien ihm der Druck verwischt. Die vorgenommene Augenuntersuchung ergab: gleichgrosse, symmetrische Pupillen mit normaler Reaktion auf Licht und Akkommodation, Augenbewegungen normal, leichte, aber deutliche Anschwellung der Papillen. — Der Patient wurde einem Facharzt für Augenkrankheiten überwiesen, welcher reichlich 2 Monate nach dem Einsetzen der Krankheit Anzeichen einer leichten Opticusneuritis in beiden Augen konstatierte, rechts etwas stärker ausgeprägt als links. Bei diesem Falle traten allmählich auch Paresen der Schulter- und Bauchmuskulatur auf. Der Fall wurde als eine Poliomyelitis und die Augenstörungen als von dieser Infektion verursacht gedeutet.

STOELTZNER (1928) hat über ein 3 $\frac{1}{4}$ jähriges Mädchen berichtet, welches akut unter Apathie und Schlafsucht sowie einer so rasch abnehmenden Sehfähigkeit erkrankt war, dass es bereits am Nachmittag des Erkrankungstages vollständig blind war. Am nächsten Tage hatte das Kind wiederholt Erbrechen, und es kam eine Parese der Halsmuskulatur hinzu. Der Augenhintergrund wies auf beiden Seiten eine schwere Neuritis optica, abnorm geschlängelte stark gefüllte Gefässe und Andeutung von Stauungspapille auf. Die Parese der Halsmuskulatur sowie auch die Opticusneuritis ging binnen 5 Wochen zurück. Als Rest blieb eine doppelseitige Opticusatrophie mit entsprechender hochgradiger Herabsetzung der Sehfähigkeit zurück. Die Opticusneuritis wurde bei diesem Falle als eine Lokalisation der Poliomyelitisinfektion aufgefasst.

GUTTMANN (1933) fand ausgesprochene Anzeichen von Schädigung des N. opticus in Form einer Opticusneuritis bei nicht weniger als 5 von seinen 206 Poliomyelitisfällen. In dieser Ar-

beit wird weder das klinische Krankheitsbild noch die Augenveränderungen beschrieben.

Neben den vorstehend angeführten, im Schrifttum häufig wiederkehrenden Fällen sind in den letzten Jahren zwei Beobachtungen aus Schweden veröffentlicht worden. Diese beiden Fälle besitzen ein gewisses Interesse, obwohl die Autoren geneigt zu sein scheinen, von der Diagnose Poliomyelitis Abstand zu nehmen.

LIJUNGSTRÖM (1935) beschrieb den Fall eines 9jährigen Mädchens, welches nach einem typischen praeparalytischen Stadium von 3tägiger Dauer in das Krankenhaus aufgenommen wurde. Es hatte Meningismus, Fieber (38°), eine ausgesprochene schlaffe Parese der Beine, Bauchparese, Fehlen der Patellar- Achillessehnen- und Bauchreflexe. Das Babinskische Phänomen war wahrscheinlich, aber nicht sicher, positiv, im Liquor 6 Lymphozyten pro cmm. — Der Fall wurde zunächst als ein spinaler Fall von Poliomyelitis gedeutet. Drei Wochen später war indessen die Paraparese stark spastisch geworden, mit Muskelrigidität und hochgradig gesteigerten Reflexen, Fussklonus und positivem Babinskischem Phänomen, ausserdem bestanden deutliche Kleinhirnsymptome und eine doppelseitige, von völliger Blindheit begleitete Papillitis. Nach einigen Monaten konnte das Mädchen vollkommen geheilt entlassen werden. Die Diagnose Poliomyelitis wurde in diesem Falle fallen gelassen.

BERGMAN und GRANSTRÖM (1941) haben über ein 11jähriges Mädchen berichtet, welches während einer Poliomyelitisepidemie akut unter Kopfschmerzen, sichtlicher Verstimmung und subfebriler Temperatur erkrankt war; etwas später traten Erbrechen und Nackenstarre auf. Eine Woche nach dem Erkranken lagen Blasenparese, Fehlen der Bauchreflexe auf beiden Seiten und positives Babinskisches Phänomen bilateral vor. Einige weitere Tage später kam eine Parese des rechten Beins hinzu. Lumbalpunktionen ergaben die für die Virusmeningitis typischen Veränderungen. — Die 2 Wochen nach dem Erkranken vorgenommene Augenuntersuchung ergab weite und geschlängelte Venen sowie eine leichte Protrusio. Da keine subjektiven Symptome von Herabsetzung der Sehfähigkeit vorlagen, wurde der Papillenfund als ein Papillenödem, als eine Stauungspapille, aufgefasst, nicht als eine Opticusneuritis. Reichlich 2 Monate nach dem Beginn der Erkrankung fing die Patientin an, zu klagen, dass sie mit dem linken Auge schlecht sehen könnte. Drei Tage später

war die Sehschärfe auf $r. = 1/60$
 $l. = 0,4$ gesunken, und es hatte sich
 am linken Auge ein absolutes Zentralskotom von 10° entwickelt,
 am rechten war die Erkennung von Farben zentral unsicher,
 ohne sicheres Skotom. Zwei Tage später war die Kranke nahezu
 blind $\left(\begin{matrix} r. = 1/60 \\ l. = 0,5/60 \end{matrix} \right)$ und wies weite, träge reagierende
 Pupillen auf. Bereits 1 Woche später war eine leichte Besserung
 zu bemerken, und einen Monat danach betrug die Sehschärfe
 $r. = 0,7$
 $l. = 0,9$; die Gesichtsfelder waren nun normal, ohne Skotome.
 Nach einem weiteren Monat war die Sehschärfe völlig normal
 und die Papillenveränderungen verschwunden. — Die Autoren
 erörtern die Möglichkeit einer Poliomyelitisinfektion, scheinen aber
 unter klinischen Gesichtspunkten am ehesten geneigt zu sein,
 von dieser Diagnose Abstand zu nehmen.

Wie aus der obigen Zusammenstellung ersichtlich wird, ist
 das Schrifttum, wenn es sich um die Frage der Opticusneuritis
 bei Poliomyelitis handelt, sehr spärlich. Mehrere von den
 veröffentlichten Fällen sind zudem unsicher. Oft sind die
 Angaben so kurzgefasst, dass man sich von der Art des Krank-
 heitsfalles an Hand derselben kein sicheres Bild machen kann.
 Bei anderen, ausführlicher beschriebenen Fällen erscheint die
 Diagnose Poliomyelitis unsicher, was einige Male auch von
 den betreffenden Autoren hervorgehoben wurde. Auch in
 bezug auf die Opticusneuritis als solche ist die Sachlage nicht
 geklärt, u. a. deshalb, weil man, namentlich früher, nicht
 streng zwischen Stauungspapille (Papillenödem) und Opticus-
 neuritis unterschieden hatte. Im ersteren Falle ist die Funk-
 tion primär eine gute und verschlechtert sich erst später im
 Zusammenhang mit der Atrophie. Im letzteren bestehen von
 vornherein schwere Funktionsdefekte. In gewissen Fällen ist
 ausserdem keine vollständige Untersuchung der Augen aus-
 geführt worden.

Dass die Opticusneuritis bei Poliomyelitis eine seltene
 Erscheinung ist, geht auch aus den systematischeren Unter-
 suchungen hervor, welche hierüber angestellt worden sind.
 So betont FOERSTER (1909) ausdrücklich das Fehlen von Augen-

hintergrundveränderungen in seinem Material. MÜLLER (1910) untersuchte eine verhältnismässig grosse Anzahl Fälle, konnte aber bei keinem einzigen eine Opticusneuritis oder ein Papillenödem nachweisen. Er spricht als seine Ansicht aus, dass der Fall beim Vorliegen eines oder beider dieser Symptome fast sicher nicht von der Art der Poliomyelitis sei. PEABODY, DRAPER und DOCHEZ (1912) haben ebenfalls bei vielen ihrer Fälle den Augenhintergrund untersucht, aber keinerlei Abnormitäten am N. opticus finden können. WEISENBURG (1917) analysierte 717 aus der Epidemie in Philadelphia 1916 stammende Fälle, ohne einen Fall von Opticusneuritis oder Opticusatrophie zu entdecken. GHORMLEY (1925) untersuchte, nachdem er seinen obenerwähnten Fall beobachtet hatte, weitere 125 Fälle von Poliomyelitis, aber mit negativem Ergebnis. Er macht jedoch darauf aufmerksam, dass die Komplikation Opticusneuritis bei der Heine-Medinschen Krankheit häufiger sein könne, als es die Anzahl der veröffentlichten Fälle vermuten lasse, da eine Augenuntersuchung bei der Mehrzahl der Poliomyelitisfälle wahrscheinlich nicht ausgeführt worden sei. Etliche andere Autoren (NORDMANN und DUHANEL, EMONS, NETTER, PETTE u. a.) betonen die Seltenheit der Opticusneuritis bei Poliomyelitis. Ferner wird oft im Schrifttum darauf hingewiesen, dass nicht alle als einschlägig veröffentlichte Fälle Poliomyelitiden sein können (TAYLOR, PETTE u. a.). PETTE mit seiner grossen Erfahrung in Fragen der Poliomyelitis sagt mit Bezug auf die Neuritis optica: »Es erscheint mir jedoch zum mindesten zweifelhaft, ob alle in der Literatur mitgeteilten Fälle der Kritik standhalten, d. h. es fragt sich, ob es sich hier jedes Mal um den Ausdruck einer Poliomyelitis gehandelt hat. Dies gilt u. a. auch für einen von STOELZNER mitgeteilten Fall»

Klinische Beobachtung.**(ROLF BERGMAN und K. O. GRANSTRÖM.)**

Mädchen, 9 Jahre alt, J.-Nr. Epidemiekrankenhaus 4020/1939, Augenklinik d. Serafimerlazarets 634/1939.

Anamnese: Zwei Geschwister gesund. Hatte früher Keuchhusten (1930), Masern (1931) und Varizellen (1931) gehabt. War 1933 im Stockholmer Epidemiekrankenhaus wegen Scharlach mit komplizierender Otitis med. acut. suppurativ. sin. cum Mastoidit. operat. sin. + Lymphadenit. colli sin. stationär behandelt worden. Sonst stets gesund gewesen, bis auf gewöhnliche, leichte Erkältungskrankheiten. War nach dem Scharlach 1933 ebenfalls gesund. Nichts Pathologisches von seiten der Gehörorgane.

Im Sommer 1939 klagte das Kind einige Male über Kopfschmerzen.

In der letzten Augustwoche 1939 räusperte sie sich dauernd und hatte ein Gefühl der Schwellung im Halse. Am 2.9. müde und abgeschlagen. Am 3.9. subjektiv besser, weshalb sie ihre Angehörigen für den Tag auf das Land begleitete. Ging u. a. 4 km. Am Abend klagte sie über Ermüdung. Am 4.9. matt. Bei Temperaturkontrolle afebril.

Am 5.9. nahmen die Kopfschmerzen zu. Sie bekam Fieber (um 38°) und klagte über Übelkeit. Erhielt Rizinusöl, welches sie jedoch unmittelbar erbrach. In der Nacht zum 6.9. einige dünne Stühle. Am Tage am 6.9. Diarrhoe sowie Erbrechen und Kopfschmerzen. Bei der Untersuchung am 6.9. leichte Rötung des Rachens und etwas Darmgeräusche, sonst nichts Pathologisches. Trotz eingehender diesbezüglicher Untersuchung liess sich weder Nackenstarre noch andere neurologische Symptome nachweisen.

Am 7.9. (7³⁰) war die Patientin auf dem Abort und wirkte durchaus nicht schwerkrank. Bewegte sich ungehindert. Eine Stunde später (8³⁰) fiel es ihr plötzlich schwer, zu schlingen, sie wurde blau im Gesicht und sehr bald darauf schwach im rechten Arm. Bei der Untersuchung gleich nach 9 Uhr (BERGMAN) war die Kranke blass, zyanotisch, hatte eine Parese des rechten Armes und Beines, eine angedeutete rechtsseitige Facialisparese, bewegte den Thorax schlecht und litt sichtlich unter Lufthunger.

Sie wurde unverzüglich im Krankenwagen nach dem Stockholmer Epidemiekrankenhaus geschafft und dort um 9¹⁵ aufgenommen.

Status am 7.9. (9¹⁵): Allgemeinzustand beeinträchtigt, blass, zyanotisch, Atmung langsam, scheint aber den Brustkorb unbe-

hindert zu bewegen. Parese des rechten Armes und rechten Beines, rechtsseitige Facialispause von zentralem Typus, Gaumenseparese mit hochgradiger Erschwerung des Schluckaktes. Kann nicht sprechen. Andeutung von Nackenstarre, Lasèguesches Zeichen aber auf beiden Seiten negativ. Sämtliche Reflexe auslösbar, Patellar- und Achillessehnenreflexe jedoch schwach. Babinskisches Zeichen bilateral negativ. — Seitens des Rachens, des Herzens und der Lungen war bei der Untersuchung nichts Pathologisches nachzuweisen.

Bald nach der Aufnahme verschlimmerte sich der Zustand rasch noch weiter. Die Zyanose nahm zu, die Atmung wurde oberflächlich und der Puls schlecht. Die Patientin wurde daher um 10³⁰ in den Respirator gelegt. Dabei besserte sich sogleich ihr Zustand, die Zyanose verschwand, wie auch die Unruhe. Der Puls wurde stärker. Die Kranke begann auf Befragen zu antworten. Nun wurden auch deutliche okulogyre Krisen beobachtet. Während der nächsten Stunden im Respirator konnte die Atmungsfrequenz (das Respiratortempo) nach und nach von 21/22 auf 15/16 gesenkt werden. Die Kranke war im grossen ganzen ruhig und schlief zeitweise. In der ersten Stunde einige Male Erbrechen, dann aber konnte die Patientin bald ordentlich trinken.

Am gleichen Tage um 13 Uhr war der Zustand wesentlich gebessert. Die Facialispause war fast gänzlich verschwunden. Die Kranke konnte den rechten Arm und das rechte Bein bewegen. Sie konnte erheblich besser schlingen als bei der Aufnahme.

An demselben Tage um 20 Uhr war die Zyanose ganz verschwunden und der Puls normal. Die Patientin bewegte die rechte Hand fast ungehindert. Die Facialispause war nicht länger sichtbar. Die Kranke schluckte ordentlich, und die Bewegungen des weichen Gaumens waren ganz symmetrisch. Die Augenmuskulbewegungen waren ebenfalls völlig normal. Die Pupillen waren gleichgross und reagierten auf Lichteinfall.

Um etwa 22 Uhr wurde die Patientin aus dem Respirator genommen, um das Bett in Ordnung zu bringen. Da Respiration und Hautfarbe sich dabei nicht verschlechterten, wurde sie in ein gewöhnliches Bett verlegt; später war keine künstliche Atmung mehr erforderlich. Um 22³⁰ wurde in der Krankengeschichte vermerkt: Puls gut, Atmung ruhig mit einer Frequenz von 24 Atemzügen pro Minute. Gesichtsfarbe o. B. Thorax bewegt sich normal. Paresen der Arme, Beine oder des Gesichts nicht nachweisbar. Patellarreflexe fehlen jedoch, und Babinskisches Zeichen ist auf der rechten Seite positiv und auf der linken unsicher.

8.9.: Allgemeinzustand jetzt ziemlich gut. Die Patientin ist inessen auffallend apathisch und antwortet nur widerstrebend auf Fragen. Die okulogyren Krisen sind verschwunden, ebenso die Gaumen-, Schluck- und Facialisparesie. Sämtliche Reflexe o. B., möglicherweise mit Ausnahme der Bauchreflexe, die rechts etwas schwächer sind als links. Babinskisches Zeichen auf beiden Seiten negativ. Andeutung von Nackenstarre, Lasèguesches Zeichen bilateral negativ. Herz, Lungen, Bauch: kein objektiver Befund.

9.9.: Allgemeinzustand erheblich gebessert, munterer. Sonst Status idem. — 10.9.: Allgemeinzustand unbeeinträchtigt, die Kranke antwortet prompt und in angemessener Weise auf Fragen. Blutdruck 100/70. — 12.9.: Keine sichere Nackenstarre, Lasèguesches Zeichen auf beiden Seiten negativ. Blutdruck 105/70. — 15.9.: Zustand unverändert. — 18.9.: Allgemeinzustand gut, keine Paresen der Gesichts- oder Körpermuskulatur. Linkes Augenlid etwas geschwollen. Röntgenuntersuchung: keine Verschattung der Nebenhöhlen der Nase. Lungenfelder frei, der Herzschaten weist keine Vergrößerung oder Deformierung auf (JÄDERHOLM). — 26.9.: Geringe Anschwellung der Augenlider links. — 27.9.: Keine klinischen Anzeichen von Sinusitis (SjÖBERG). — 28.9.: Allgemeinzustand gut, munter. Linkes Auge nun o. B.

6.10.: Allgemeinzustand gut, Patientin wirkt ganz gesund und ist einige Stunden ausser Bett. Neurologische Untersuchung: keine Nackenstarre, Lasèguesches Zeichen negativ, grobe Kraft und Beweglichkeit überall o. B., Gesichts- und Gaumenmuskulatur o. B., steht und geht ohne Beschwerden, wird zur weiteren Behandlung und Ruhe nach Hause entlassen. Tuberkulinnegativ bis 1 mg intrakutan.

Nach der Entlassung am 7.10. begann die Patientin über Augenbeschwerden zu klagen. Sie konnte beim Lesen die Buchstaben nicht deutlich sehen, dieselben schienen zu verschmelzen. Am 8.10. klagte sie über Schmerzen im rechten Auge, welche so heftig waren, dass es der Kranken schwerfiel, abends einzuschlafen. Kein Doppelsehen. Sie hatte auch etwas Schmerzen über der Stirn, aber keine eigentlichen Kopfschmerzen. Wurde zwecks weiterer Behandlung in das Epidemiekrankenhaus eingewiesen.

Status bei der Aufnahme in das Epidemiekrankenhaus am 9.10. um 11⁰⁰ Uhr (J.-Nr. 4293/1939): Allgemeinzustand gut, keine Zyanose, keine sichtbaren Paresen, grobe Kraft überall o. B., Patellar- und Achillessehnenreflexe schwer auslösbar, aber sonst keine Reflexstörungen, Babinskisches Phänomen negativ, Augenbewegungen

o. B., keine Nackenstarre, Lasèguesches Zeichen negativ. — Hals: Tonsillen gross, leicht gerötet. Herz, Lungen, Bauch: kein objektiver Befund. Urin: o. B. SR 8 mm/1 St. *Augenuntersuchung*

(GRANSTRÖM): Sehschärfe $r. = 1/60$ (etwas schwer zu untersuchen),
 $l. = 2/60$

vordere Teile der Augen o. B., rechte Pupille reagiert nur schwach auf Licht, linke Pupille reagiert gut. Auf der rechten Seite ausgesprochene Papillenschwellung, auf der linken ist die Papille ohne sichere Veränderungen. Diagnose: *Opticusneuritis*. Verlegung auf die Augenabteilung des Serafimerlazarett.

Am 10.10., bei der Aufnahme auf die Augenabteilung, wie der Kranke folgenden Status auf: Sehschärfe $r. = 0$
 $l. = 1/60$. Die rechte

Pupille reagiert äusserst schwach auf Lichteinfall, die linke reagiert gut. Augenhintergrund: rechte Papille deutlich geschwollen (2 D) mit weiten Venen usw., linke Papille weist lediglich eine leichte Anschwellung nasal mit nur angedeuteter Protrusion auf. Das Gesichtsfeld des linken Auges hat normale äussere Grenzen und ein schwer abgrenzbares parazentrales Skotom, kein Erkennen von Farben.

Schon am 17.10. war die Funktion etwas besser, Sehschärfe $r. = 3/60$

$l. = 2 - 3/60$. Beide Gesichtsfelder wiesen normale äussere Grenzen und ein zentrales Skotom von 10° auf. Die Besserung machte dann rasche Fortschritte. Am 18.12. war die Sehschärfe nahezu normal und der Augenhintergrund beiderseits normal, während die Gesichtsfelder noch parazentrale Skotome aufwiesen und das Farbensehen etwas unsicher war. Im April 1940 war die Sehschärfe normal und die Skotome verschwunden. An den Papillen sah man eine leichte temporale Abblässung als Zeichen der durchgemachten schweren Affektion des Maculabündels. Der Farbensinn war am linken Auge bei Prüfung mit den Ishiharaschen Tafeln nicht ganz normal. Am 13.3.1941 lag genau derselbe Zustand vor. Der einzige zurückbleibende funktionelle Defekt war also eine leichte Beeinträchtigung des Farbensinns.

Laboratoriumsuntersuchungen.

7.9.1939: Lumbalpunktion, Druck 18 cm, Liquor klar, farblos. Pandy +, Nonne Spur, 38 Zellen (10 polynukleäre, 28 mononukleäre), Lumbalzucker/Blutzucker = $71/161 = 0,44$, Mastixreaktion 0, 0, 0, 0, 0, 0, im Ausstrichpräparat keine Bakterien, Kulturen bleiben steril, Meerschweinchenversuch negativ.

7.9.1939: Blutstatus, 27800 Leukozyten (stabkernige 16 %, segmentkernige 74 %, Monozyten 1 %, Lymphozyten 9 %). SR 2 mm/1 St.

10.9.1939: Blutkulturen bleiben steril.

12.9.1939: Blutstatus, 11800 Leukozyten (stabkernige 2 %, segmentkernige 67 %, eosinophile 2 %, Monozyten 7 %, Lymphozyten 22 %).

15.9.1939: Blutkulturen bleiben steril. Widal negativ (auch für Weil).

16.9.1939: Blutstatus, 7900 Leukozyten (stabkernige 0 %, segmentkernige 57 %, eosinophile 3 %. Monozyten 4 %, Lymphozyten 36 %). SR 16 mm/1 St.

25.9.1939: Blutstatus, 6800 Leukozyten (stabkernige 1 %, segmentkernige 64 %, eosinophile 2 %, basophile 1 %, Monozyten 5 %, Lymphozyten 27 %). SR 15 mm/1 St.

5.10.1939: SR 6 mm/1 St.

9.10.1939: Lumbalpunktion, Druck 15 cm, Liquor klar, farblos, Nonne negativ, Pandy negativ, 12 Zellen (keine polynukleären), Lumbalzucker/Blutzucker = $75/104 = 0,72$, Mastixreaktion 2, 2, 1, 1, 0, 0, im Ausstrichpräparat keine Bakterien, Kulturen bleiben steril. Blutstatus, 7000 Leukozyten (polynukleäre 64 %, mononukleäre 36 %). SR 8 mm/1 St.

Experimentelle Untersuchung.

(J. HENNING MAGNUSSON).

Von dem vorstehend beschriebenen Falle (J.-Nr. 4020) wurden am 10.9. Fäzesproben entnommen. Um die Überimpfung dieses Fäkalmaterials zu ermöglichen wandten wir folgendes Verfahren an:

Die Anregung zur Methodik haben die amerikanischen Forscher TRASK, VIGNEC und PAUL im Jahre 1938 gegeben. Im Prinzip besteht die Methode in einem Schütteln des Materials mit Äther während längerer oder kürzerer Zeit, um dasselbe von banalen Darmbakterien zu befreien. Diese Methode wurde zum ersten Male im hiesigen Laboratorium von KLING, OLIN, MAGNUSSON und GARD bei der Entdeckung des Poliomyelitivirus in Fäzes von einem abortiv verlaufenden, im Herbst 1938 im Stockholmer Epidemiekrankenhause stationär behandelten Poliomyelitisfall angewendet. Während der Poliomyelitisepidemie in Stockholm im Jahre 1939 hatten KLING, OLIN und MAGNUSSON Gelegenheit, in zahlreichen Fällen das technische Verfahren beim

Suchen nach dem betreffenden Krankheitserreger im Darminhalt fernerhin zu modifizieren. Die mit durch Kochen sterilisierten Wasserleitungswasser erhaltene Darmspülflüssigkeit — ist die zu dickflüssig, so wird sie mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt; in der Regel wird eine 5 %ige Aufschwemmung verwendet — wird mit dem doppelten Volumen Äther versetzt und im Schüttelapparat 2 Stunden lang geschüttelt. Die nach zweimaligem Zentrifugieren (das zweite Mal in einer Winkelzentrifuge bei etwa 3500 Umdrehungen pro Minute 60 Minuten lang) erhaltene vollkommen klare Flüssigkeit wird von neuem während 30—120 Minuten mit Äther behandelt, eine Prozedur, durch welche vollständiges Freisein von Bakterien erzielt wird. Von dieser bakterienfreien Flüssigkeit werden in der Regel 50 ml intraperitoneal und 0,5 ml zerebral dem Versuchstiere eingespritzt.

Von der erhaltenen klaren Flüssigkeit wurden *Macaca rhesus* 4020 am 13.9.1939 50 ml intraperitoneal und 0,5 ml zerebral injiziert. Das Tier wurde bis zum 10.10.1939 beobachtet und dann getötet; während der Beobachtungszeit hatte es keinerlei Lähmungssymptome aufgewiesen. Bei der Autopsie wurden die Axillar-, Inguinal- und Mesenteriallymphdrüsen hyperämisch befunden. Innere Organe waren o. B. Blutkulturen blieben steril.

Die histologische Untersuchung des Zentralnervensystems ergab eine fleckweise auftretende perivaskuläre mononukleäre Meningitis in mehreren verschiedenen Segmenten, am ausgeprägtesten aber in den oberen Teilen. Ferner wurden äusserst massive perivaskuläre Zellinfiltrate mit dem für die experimentelle Poliomyelitis charakteristischen Aussehen in mehreren verschiedenen Segmenten des oberen Abschnitts des Zentralnervensystems gefunden. Diese Infiltrate waren subkortikal im Gehirn, in den Wänden der Seitenventrikel und in den Partien rings um den Aquaeductus Sylvii gelegen. Derartige Veränderungen fehlten dagegen in der grauen Substanz des Rückenmarks. Nur im oberen Teil des Dorsalmarks fand sich in der weissen Substanz ein aus mononukleären Zellelementen u. a. aus Wickmanschen Polyblasten, zusammengesetzter Zellherd. Die motorischen Zellen in der grauen Substanz des Rückenmarks wiesen keinerlei Veränderungen auf. In der

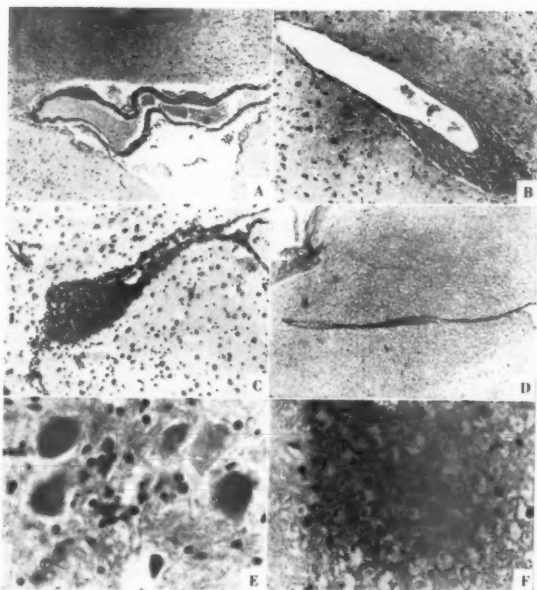


Abb. 1. *Macacus rhesus* 4020.

A. Meningitis in einem Sulcus dorsalwärts vom Corp. callosum nahe am zentralen Teil des Seitenventrikels. B. Starke perivaskuläre Infiltration subkortikal in der einen Hirnhemisphäre. C. Vorderhorngegend des einen Seitenventrikels, massives perivaskuläres Infiltrat. D. Perivaskuläres Infiltrat in der ventralen Wand des Aquaeductus Sylvii. E. Dieselbe Stelle wie D, typische Neuronophagieherde. F. Zellherd in der weissen Substanz des obersten Dorsalmarks.

ventralen Wand des Aquaeductus Sylvii wurden typische, aber nur spärlich vorkommende, Neuronophagieherde konstatiert. Abb. 1 veranschaulicht die Veränderungen bei dem Versuchstier 4020.

Am 3.11.1939 wurde ein Versuch gemacht, den bei dem Affen 4020 konstatierten enzephalitischen Prozess auf ein neues Versuchstier zu übertragen.

Aus der in Glycerin im Kühlschrank konservierten Gehirnschubstanz wurde eine Emulsion hergestellt, mit welcher *Macacus rhesus* 4020 A durch zerebrale und intraperitoneale

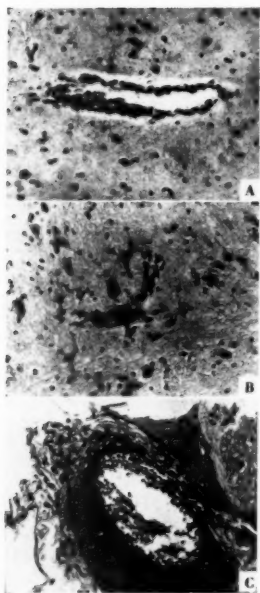


Abb. 2. *Macacus rhesus* 4020 A.

A. Wand des Vorderhornseines Seitenventrikels, perivaskuläres Infiltrat. B. Perivaskuläres Infiltrat im Boden des 4. Ventrikels. C. Dorsalmark, leichte perivaskuläre Meningitis.

Impfung infiziert wurde. Zwecks histologischer Untersuchung wurde das Tier am 22.11. 1939 getötet; es hatte während der Beobachtungszeit keine Symptome aufgewiesen. Bei der Autopsie wurden vergrößerte und hyperämische Inguinal- und Axillarlymphdrüsen gefunden, sonst aber keine makroskopischen Veränderungen. Blutkulturen blieben steril.

Bei der histologischen Untersuchung sah man ausgeprägte, wenn gleich spärlich vorkommende, Veränderungen, nämlich perivaskuläre Infiltrate in den Wandungen der Seitenventrikel und im Boden des 4. Ventrikels. Ausserdem wurde im Rückenmark (Dorsalmark) die für Poliomyelitis charakteristische perivaskuläre Meningitis festgestellt. Über diese verhältnismässig geringfügigen Veränderungen hinaus liessen sich keine pathologischen Befunde konstatieren. Die Veränderungen beim Versuchstier 4020 A sind in Abb. 2 dargestellt.

Für die Beurteilung der Art der Veränderungen bei *Macacus rhesus* 4020, welcher mit Fäzesmaterial von Fall 4020 geimpft worden war, ist die Kenntnis der verschiedenen Verlaufsformen der experimentellen Affenpoliomyelitis eine *conditio sine qua non*. Früher stellte man, wenn es sich darum handelte, die Anwesenheit von Poliomyelitisvirus in verschiedenem Untersuchungsmaterial festzustellen, die unerlässlich Bedingung, dass das Testtier, der Affe, unter manifesten Symptomen, d. h. schlaffen Lähmungen, erkranken müsse. Man forderte ferner das Vorhandensein spezifischer Veränderungen

in Zentralnervensystem, d. h. von perivaskulären Infiltraten und den charakteristischen Neuronophagien in der grauen Substanz der Rückenmarks. Diese Auffassung der experimentellen Poliomyelitis bedarf, wie es aus in den letzten Jahren in einer Reihe von Laboratorien ausgeführten experimentellen Untersuchungen hervorgeht, einer Revision.

Durch Arbeiten von KLING und seinen Mitarbeitern wissen wir, dass die experimentelle Affenpoliomyelitis in einer stummen Infektion Ausdruck finden kann, welche sich nur durch histologische Untersuchung des Zentralnervensystems entdecken lässt. Diese abortive Form der experimentellen Krankheit ist keineswegs selten. Sie wurde bei Untersuchung eines recht umfangreichen Obduktionsmaterials (Rückenmark und Lymphdrüsen) festgestellt, welches von einer heftigen Poliomyelitisepidemie in Jämtland im Herbst 1938 stammte (KLING, OLIN und GARD). Bei Versuchen, isolierte typische Stämme, welche manifeste Poliomyelitiden mit ausgeprägten, charakteristischen Läsionen veranlasst hatten, auf neue Tiere zu übertragen, wurde früher oder später im Laufe der Passagen auch die abortiv verlaufende Erkrankung beobachtet. Dieselbe Erfahrung haben KLING, OLIN, MAGNUSSON und GARD bei der experimentellen Bearbeitung (Impfung mit Fäkalmaterial) eines abortiv verlaufenden, im Herbst 1938 im Stockholmer Epidemiekrankenhaus stationär behandelten Poliomyelitisfalles gemacht. Während der Stockholmer Epidemie des Jahres 1939 konnten KLING, OLIN und MAGNUSSON beim Suchen nach dem Poliomyelitivirus in Darmentleerungen von typischen und abortiven Krankheitsfällen ebenfalls zeigen, dass die experimentelle Affenpoliomyelitis nicht selten einen abortiven Charakter annimmt. Derartige Beobachtungen häufen sich immer mehr. So wurde bei Infektionsversuchen an *Macacus rhesus* mit in Stockholm während der Epidemie des Jahres 1939 entnommenem Kloakenwasser bei gewissen Passagetieren die abortiv verlaufende Poliomyelitis konstatiert (KLING, OLIN, FÄHRÆUS und NORLIN).

Vor kurzem (Juni 1941) haben SABIN und WARD ihre Beobachtungen über eine »non paralytic« Poliomyelitis bei Affen nach Impfung mit humanem oder »first passage« Virus mitgeteilt. Anatomisch wurde das Krankheitsbild von einem Ausfall oder einer Zerstörung der Neurone in der grauen Rückenmarksubstanz, von dem Vorhandensein degenerativer Prozesse in den Nervenwurzeln, im Verein mit mehr oder weniger ausgesprochenen infiltrativen Läsionen in verschiedenen Segmenten des Zentralner-

vensystems gekennzeichnet. Ganz kürzlich haben auch BODIAN und HOWE das Vorkommen einer nicht paralytischen Form der experimentellen Affenpoliomyelitis konstatieren können. In Übereinstimmung mit dem im hiesigen Laboratorium nachgewiesenen Sachverhalt beobachteten diese beiden Forscher, dass der poliomyelitische Prozess Halt machen kann, ehe er das Rückenmark erreicht hat, und sich mithin auf die oberen Regionen des Zentralnervensystems beschränken kann. Man hat, mit anderen Worten, mit einer *enzephalitischen* Form der experimentellen Krankheit zu rechnen.

Bei dieser abortiven Affenpoliomyelitis weisen die Versuchstiere, wie oben angedeutet wurde, in der Regel keine merkbaren klinischen Symptome auf. Trotzdem kann man bei eingehender histologischer Untersuchung des Zentralnervensystems für die experimentelle Poliomyelitis charakteristische Veränderungen nachweisen. Diese Veränderungen wechseln sowohl ihrer Intensität wie ihrer Lokalisation nach. Bald ist der obere Abschnitt des Zentralnervensystems mehr betroffen, während das Rückenmark verhältnismässig wenig in Mitleidenschaft gezogen wird, bald ist das Gegenteil der Fall. Man kann daher zwei Haupttypen unterscheiden: einen *spinalen* Typus, mit Veränderungen vorzugsweise im unteren Teil des Zentralnervensystems, und einen *zerebralen* Typus, bei dem der obere Abschnitt des Zentralnervensystems den Hauptsitz der Läsionen bildet. In der Regel sind die Meningen affiziert, indem man hier die bei Poliomyelitis fleckweise auftretende perivaskuläre Meningitis sowohl am Gehirn wie am Rückenmark findet. Diese Meningitis kann mehr oder minder ausgesprochen sein und enthält die gewöhnlichen mononukleären Zelltypen.

Neben der Meningitis finden sich Veränderungen im Innern des Nervenparenchyms, welche von den bei experimenteller Poliomyelitis vorkommenden perivaskulären Infiltraten gekennzeichnet werden. Diese sind gewöhnlich in der Nachbarschaft der Ventrikel, in der Brücke, Medulla oblongata und der grauen Substanz des Rückenmarks lokalisiert. Hier kommen in gewissen Fällen auch die charakteristischen Neuronalphagien vor. Diese sind jedoch in der Regel äusserst dünn

gesät und werden oft erst nach sehr gründlichem Suchen entdeckt. In anderen Fällen wiederum fehlen Neuronophagieherde völlig.

Sowohl die schwedischen als auch die amerikanischen Experimentatoren haben konstatiert, dass sich die abortive Poliomyelitis beim Affen nur sehr schwer von Tier zu Tier übertragen lässt. So lieferten nach SABIN und WARD von 14 Fällen nur zwei positive Passageimpfungen unter Entwicklung einer typischen Poliomyelitis. Bei Passageversuchen kann man, wie die schwedischen Erfahrungen gelehrt haben, dieselbe experimentelle Krankheitsform, d. h. die abortive, erhalten. Das Häufigste ist jedoch, dass die Passage überhaupt ganz fehlschlägt — nicht einmal mikroskopisch kann man die geringste Spur einer Infektion entdecken. Nur mehr ausnahmsweise findet man eine Tendenz zur Virulenzsteigerung. Die Passagetierte weisen hierbei Neuronophagien in der grauen Substanz des Rückenmarks auf, wenn auch in geringer Anzahl.

Wir können hier zwei Beispiele aus den Beobachtungen anführen, welche von KLING, OLIN und MAGNUSSON beim Suchen nach dem Poliomyelitisvirus im Darmentleerungen von typischen Poliomyelitisfällen während des Herbstes 1939 gemacht worden sind. Das eine Beispiel veranschaulicht, wie sich der zerebrale Typus der experimentellen Erkrankung in direktem Anschluss an eine manifeste Form entwickeln kann. Das zweite Beispiel zeigt, wie auf der anderen Seite eine im Gehirn lokalisierte Infektion in der nächsten Passage in einen sich im unteren Abschnitt des Zentralnervensystems abspielenden Prozess mit typischen Neuronophagieherden in der grauen Substanz übergeht.

Beispiel 1.

Mann, 27 Jahre alt, 7.9.—17.10.1939 im Stockholmer Epidemiekrankenhaus stationär behandelt. J.-Nr. 4022.

Anamnese: Früher stets gesund gewesen. Erkrankte am 4.9. unter Fieber (38°), Kreuzschmerzen, heftigen Kopfschmerzen und Erbrechen. Am nächsten Tage 39°, Schmerzen in der Bein- und Bauchmuskulatur, Schwierigkeiten beim Harnlassen, Obstipation.

Am 6.9. 38,2°—39° und Frösteln, Aufnahme auf Inn. Abt.: ausgesprochene Nackenstarre, Lasèguesches Zeichen positiv, aber keine Paresen. Lumbalpunktion: Initialdruck 13, Schlussdruck 9 cm Wasser, 15 ml klaren Liquors werden entleert, Nonne (+), Pandy +, 223 Zellen pro cmm, davon 22 polynukleäre und 201 mononukleäre, Blutzucker 129, Liquorzucker 70 mg/%. In das Epidemiekrankenhaus verlegt.

Status am 7.9.: Allgemeinzustand stark beeinträchtigt, Pat. ist müde, hat intensive Kopf- und heftige Rückenschmerzen, ist klar und orientiert. Ausgesprochene Nackenstarre, Lasèguesches Zeichen positiv bei etwa 50°, keine Atmungsschwierigkeiten. Grobe Kraft der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur o. B., Gesichtsmuskulatur o. B., Augenbewegungen o. B. Reflexe: Patellar-Achillessehnen-, Bauch-, Biceps-, Triceps- und Cremasterreflexe o. B., Babinskisches Phänomen auf beiden Seiten negativ Pupillen gleichgross, rund, reagieren auf Licht und Akkommodation. Hintere Rachenwand gerötet und etwas granuliert. Innere Organe o. B. Urin- und Blutbefund weisen keine pathologischen Veränderungen auf.

Verlauf: 8.9.: Ausfall der mittleren und unteren Bauchreflexe auf der linken Seite. 10.9.: Entschiedene Besserung des Allgemeinzustandes, Afebrilität, nur leichte Kopfschmerzen, keine Übelkeit. Bauchreflexe fehlen völlig, sonst keine Reflexstörungen. Deutliche Bauchmuskelparese. 14.9.: Untere Bauchreflexe schwach, aber doch deutlich, Schmerzen in der Oberschenkel- und Wadenmuskulatur. 18.9.: Keine Kopfschmerzen, mittlerer rechter Bauchreflex deutlich positiv. 19.9.: Leichte Paresen im rechten Arm, Bauchmuskelparesen bestehen weiter, Reflexe: Status idem. 16.10.: Keine Paresen, Bauchreflexe etwas schwach, doch sicher auslösbar, leichter Druck über der Stirn. — Bis auf die initiale Fieberperiode war Pat. die ganze Zeit afebril gewesen; die SR-Werte waren durchweg normal.

Nachuntersuchungen: Während des auf die Erkrankung folgenden Halbjahres ständig Müdigkeit, schlechter Schlaf und fast dauernd Druck über der Stirn. Der Zustand besserte sich jedoch nach und nach, und ein Jahr nach der Entlassung waren die erwähnten Symptome abgeklungen.

Von diesem Poliomyelitisfall wurde am 7. Krankheitstage eine Stuhlprobe entnommen. Nach der üblichen Bearbeitung wurde dieses Material (30 ml intraperitoneal und 0,5 ml zerebral) am 19.9.1939 *Macacus rhesus* 4022 injiziert. Am 3.10. zeigte sich der Affe schwach in der rechten Vorderextremität

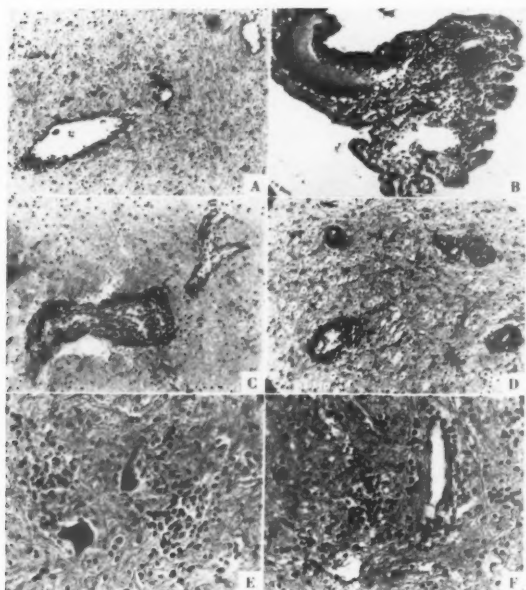


Abb. 3. *Macacus rhesus* 4022. (Nach KLING, OLIN und MAGNUSSON.)

A. Thalamus opticus, perivaskuläre Infiltration. B. Plexus chorioid. im zentralen Teil des einen Seitenventrikels massives perivaskuläres Infiltrat. C. Perivaskuläre Infiltrate im Boden des 4. Ventrikels D. Medulla oblongata, perivaskuläre Infiltration. E. Neuronophagocierherde im Zervikalmark. F. Lumbalmark, perivaskuläres Infiltrat und Neuronophagien.

und war bei Bewegungen ataktisch. Am 5.10. wurde das Tier getötet, nachdem es an den beiden letzten Tagen an allen Extremitäten gelähmt gewesen war. Bei der Autopsie fand man vergrößerte und hyperämische Mesenterial-, Inguinal- und Axillarlymphdrüsen, aber sonst keine Besonderheiten. Blutkulturen blieben steril. Die histologische Untersuchung ergab typische, hochgradige Läsionen in sowohl Gehirn wie Rückenmark. Wie aus Abb. 3 ersichtlich wird, fanden sich in der Hirnsubstanz und im Plexus chorioideus reichlich perivaskuläre Infiltrate sowie in der grauen Substanz des Rückenmarks sehr ausgesprochene Neuronophagien in zahlreichen Herden. Das

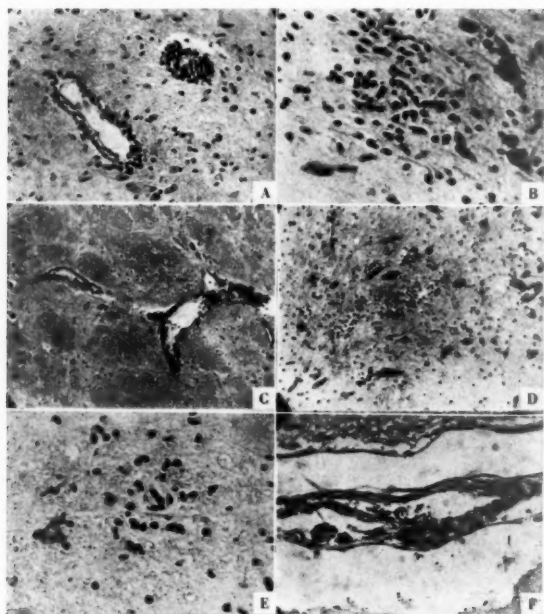


Abb. 4. *Macacus rhesus* 4022 A. (Nach KLING, OLIN und MAGNUSSON.)

A. Hypothalamus mit perivaskulären Infiltraten. B. Neuronophagieherd im Hypothalamus. C. Thalamus opticus, perivaskuläre Infiltration. D. Neuronophagieherde im Boden des 4. Ventrikels. E. Dieselbe Stelle wie D in stärkerer Vergrößerung. F. Ganz leichte Meningitis am Dorsalmark.

Versuchstier wies m. a. W. das Bild einer typischen manifesten Poliomyelitis auf.

Am 18.10.1939 wurde *Macacus rhesus* 4022 A mit einer aus dem Zentralnervensystem von *Macacus rhesus* 4022 hergestellten Emulsion geimpft (zerebrale und intraperitoneale Infektion). Am 27.10., d. h. 9 Tage nach der Impfung, wurden Tremor und Ataxie bei dem Tiere bemerkt, und es war etwas paretisch bei Bewegungen. Die Symptome entwickelten sich am nächsten Tage noch weiter, und der Affe wurde deshalb nun zwecks Untersuchung des Zentralnervensystems getötet. Bei der Autopsie fand man hyperämische Axillar- und Inguinallymphdrüsen, sonst jedoch keinerlei Besonderheiten.

Blutkulturen blieben steril. Bei der histologischen Untersuchung wurden im Hypothalamus, Thalamus opticus und in der Brücke typische perivaskuläre Infiltrate sowie hier und da charakteristische Neuronophagien konstatiert. Im Rückenmark lag dagegen nur eine leichte perivaskuläre Meningitis vor, aber keine Veränderungen im Nervenparenchym. Abb. 4 veranschaulicht diese Veränderungen. Dieses Versuchstier wies also eine typische zerebrale Lokalisation der Veränderungen, m. a. W. eine zerebrale oder enzephalitische Form der experimentellen Affenpoliomyelitis auf.

Beispiel 2.

Mädchen, 1 Monat alt, 9.10.—19.12.1939 im Stockholmer Epidemiekrankenhaus stationär behandelt. J.-Nr. 4297.

Anamnese: Die Mutter der Kindes wurde am 10.9. entbunden, 5 Tage später Fieber und heftige Kopfschmerzen. Nach 4 Tagen fieberfrei. 20 Tage nach dem Partus von neuem Fieber, und 2 Tage später Nackenstarre und starke Kopfschmerzen, welche 4 Tage anhielten. Nach 1 Woche waren die Symptome teilweise abgeklungen und Afebrilität eingetreten. — 9.10. Aufnahme in das Epidemiekrankenhaus, und stationäre Behandlung hier bis zum 19.12. unter der Diagnose Poliomyelitis acuta (Bauchmuskelparesen). Impfung eines Affen mit Material aus am 10.10. entnommenen Fäzes (Darmspülung) ergab negatives Resultat.

Das Kind war während der ersten 10 Lebenstage o. B., begann dann schlecht zu trinken, war unruhig und wimmerte, nahm widerwillig die Brust und liess dieselbe bald los, schlief nachts nicht. Als es 2 Wochen alt war, bemerkte die Mutter, dass das Kind mit geraden Beinen dalag und nicht strampelte. Im Alter von 3 Wochen wurde das Kind ruhiger, schlief gut, nahm gern die Brust und trank ohne Schwierigkeiten. An diesem Zeitpunkt waren die Beine schlaff. Nach einigen Tagen begann das Kind jedoch, das rechte Bein ohne grössere Behinderung zu bewegen. Das linke Bein blieb dagegen auch weiterhin ganz schlaff.

Status am 9.10.: Allgemeinzustand gut, Fettpolster o. B., Hautfarbe rosig, Fontanellenspannung normal, Haut o. B., innere Organe o. B., Rachen etwas gerötet. Linkes Bein: totale schlaffe Lähmung; rechtes Bein: Herabsetzung der groben Kraft, aber normale Beweglichkeit. Linker Patellarreflex nicht auslösbar, sonst keine Reflexstörungen. Keine sichere Nackenstarre. Lum-

balpunktion: Liquor klar, farblos, Nonne ++, Pandy +++ , Zellen 20 pro 3 ccm (5 polynukleäre, 15 mononukleäre), Liquorzucker 49, Blutzucker 70 mg/ %.

Verlauf: Das Kind war während des ganzen Krankenhausaufenthalts fieberfrei und hatte eine normale SR. Die Parese des linken Beins bestand bei der Entlassung unge bessert weiter; das Kind wurde in orthopädische Behandlung überwiesen.

Von diesem Poliomyelitisfall erhielten wir am 10.10. 1939 eine Stuhlprobe. Nach der üblichen Bearbeitung wurde *Macacus rhesus 4297* am 25.10. 1939 mit diesem Material geimpft (45 ml intraperitoneal und 0,5 ml zerebral). Am 30.10. wies das Tier leichte Paresen der vorderen und hinteren Extremitäten auf, Symptome, welche auch am folgenden Tage weiterbestanden. Am 3.11. trat eine doppel seitige Facialisparese auf. Das Versuchstier wurde am 8.11., d. i. 14 Tage nach der Impfung, zwecks Untersuchung des Zentralnervensystems getötet. Die Autopsie ergab vergrößerte und hyperämische Axillar-, Inguinal- und Mesenteriallymphdrüsen. Seitens der inneren Organe nichts Pathologisches. Blutkulturen blieben steril. Bei der histologischen Untersuchung des Zentralnervensystems wurden neben einer typischen gliomatösen Reaktion an der Impfstelle vereinzelte perivaskuläre Infiltrate in der Brücke und in der Nachbarschaft der Unterhörner der Seitenventrikel sowie eine fleckförmige perivaskuläre Meningitis in gewissen Regionen des Zentralnervensystems gefunden. Neuronophagien liessen sich dagegen nirgends nachweisen. In Abb. 5 sind die Veränderungen bei diesem Tier dargestellt.

Am 23.11. 1939 wurde *Macacus rhesus 4297 A* mit einer Emulsion aus in Glyzerin konservierten Gehirnstückchen von *Macacus rhesus 4297* geimpft (zerebrale und intraperitoneale Infektion). Am 12.12., d. h. 19 Tage nach der Impfung, wurde das Tier getötet; es hatte während der Beobachtungszeit keinerlei Lähmungserscheinungen aufgewiesen. Bei der Autopsie fand man stark vergrößerte Axillar- und Inguinallymphdrüsen, sonst aber nichts von Interesse. Blutkulturen blieben steril. Die histologische Untersuchung des Zentral-

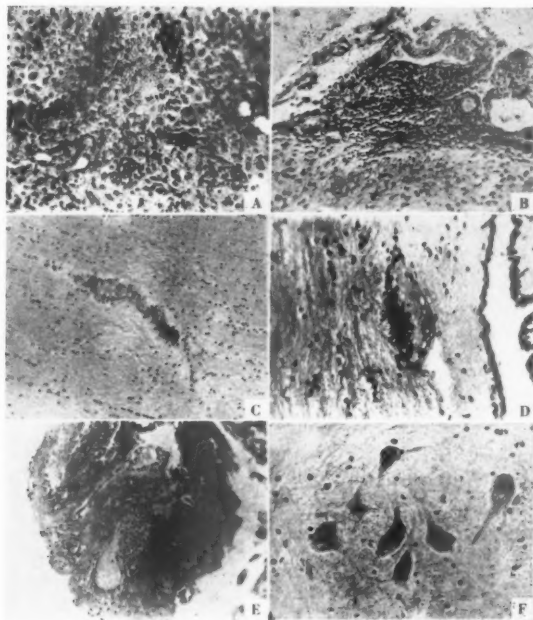


Abb. 5. *Macacus rhesus* 4297. (Nach KLING, OLIN und MAGNUSSON.)

A. Gliom am Vorderhorn des einen Seitenventrikels. B. Perivaskuläre Meningitis in einem Sulcus im zentralen Teil der einen Hemisphäre. C. Spärliche perivaskuläre Infiltration in der Nachbarschaft des Unterhorns eines Seitenventrikels. D. Boden des 4. Ventrikels mit leichtem perivaskulärem Infiltrat. E. Leichte perivaskuläre Meningitis am Lumbalmark. F. Lumbalmark, normale Ganglienzellen.

nervensystems ergab eine fleckförmige perivaskuläre Meningitis an sowohl Gehirn wie Rückenmark und starke perivaskuläre Infiltrate im Plexus chorioideus. Ausserdem wurden massive perivaskuläre Infiltrate und typische Neuronophagieherde im sowohl oberen als auch unteren Abschnitt des Zentralnervensystems (Pons, Medulla oblongata und Zervikalmark) gefunden. Abb. 6 macht diese Veränderungen ersichtlich.

Aus den beim Versuchstier 4297A konstatierten mikroskopischen Veränderungen im Zentralnervensystem geht deutlich hervor, dass eine experimentelle Poliomyelitisinfektion vorge-

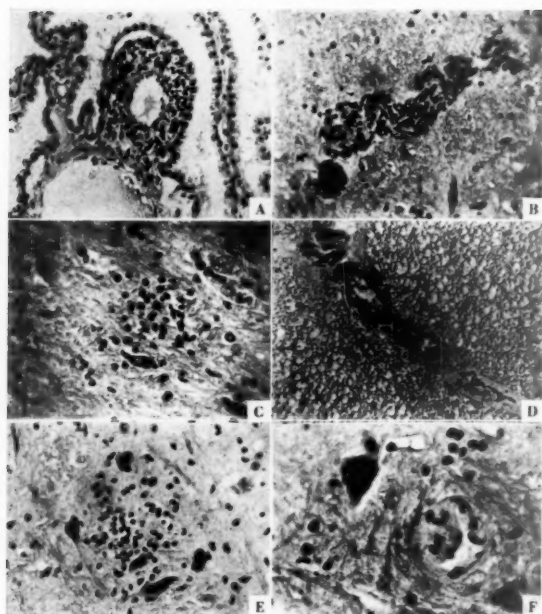


Abb. 6. *Macacus rhesus* 4297 A. (Nach KLING, OLIN und MAGNUSSON.)

A. Plexus chorioides im Unterhorn des einen Seitenventrikels, perivaskuläres Infiltrat. B. Perivaskuläre Infiltration in der ventralen Wand des Aquaeductus Sylvii. C. Medulla oblongata, Neuronophagieherd. D. Dieselbe Stelle wie C, perivaskuläres Infiltrat. E. Neuronophagieherd in der ventralen Wand des Aquaeductus Sylvii. F. Zervikalmark, Neuronophagie.

legen hatte, wenn auch der Verlauf derselben der einer nicht paralytischen Form war. Hieraus kann man auch die gänzlich sichere Schlussfolgerung ziehen, dass bei dem primär mit Fäkalmaterial geimpften Tier 4297 dieselbe Infektion bestanden hatte, obgleich die Symptome sehr leicht waren (transitorische Paresen), und sich nur ein im oberen Teil des Zentralnervensystems lokalisierter Prozess nachweisen liess.

Die beiden oben angeführten Beispiele bilden einen weiteren Beleg dafür, dass man mit einer abortiven Form der experimentellen Affenpoliomyelitis zu rechnen hat. Wie wir sahen, folgte in dem einen Falle diese Form von Infektion

in direkter Passage von einer typischen manifesten Affenpoliomyelitis. In dem anderen Falle trat sie in direktem Anschluss an die primäre Impfung mit Fäkalmaterial auf. Dass es sich auch hier um eine wirkliche Poliomyelitisinfektion gehandelt hatte, geht aus der ausgeführten Passage hervor.

Erst im Hinblick auf diese abortive Form der experimentellen Affenpoliomyelitis erscheint das Impfungsergebnis bei den beiden ersten Versuchstieren (*Macacus rhesus* 4020 und 4020 A) in klarem Licht. Der Affe 4020 hatte während der Beobachtungszeit niemals irgendwelche Krankheitssymptome aufgewiesen. Die mikroskopische Untersuchung hatte eine starke perivaskuläre Infiltration und spärlich vorkommende Neuronophagieherde in den oberen Teilen des Zentralnervensystems ergeben. In der grauen Substanz des Rückenmarks liessen sich dagegen keine Veränderungen nachweisen. Das Versuchstier zeigte mit anderen Worten das Bild einer abortiven Poliomyelitis in der zerebralen Form derselben. Das Passagetier, Affe 4020 A, hatte ebenfalls keine Lähmungen gehabt. Histologisch fand man hier nur leichte Veränderungen in Form von perivaskulären Infiltraten in den oberen Partien des Zentralnervensystems. Neuronophagien konnten nirgends nachgewiesen werden. Diese Befunde stimmen mit denjenigen überein, welche bei Passagetieren bei der abortiven Affenpoliomyelitis vorzuliegen pflegen.

Erörterung.

Vom klinischen Standpunkt aus besitzt der oben beschriebene Fall (Pat. 4020) zunächst deshalb Interesse, weil hier bei einer akuten Meningoenzephalitis mit schlaffen Paresen Symptome seitens des Sehnerven in Form einer Neuritis optica im Vordergrund standen. Beachtenswert ist auch, dass die Patientin ziemlich rasch gesund wurde. Die Erkrankung erfolgte im Herbst und während einer in Stockholm im Gange befindlichen Poliomyelitisepidemie. Es war daher natürlich, dass das Krankheitsbild zunächst als eine Poliomyelitisinfek-

tion gedeutet wurde. Man hatte um so mehr Veranlassung, bei dieser ätiologischen Diagnose zu bleiben, als eine Anzahl Krankheitsfälle während der betreffenden Epidemie unter dem Bilde einer Meningoenzephalitis aufgetreten waren. Das klinische Bild wies allerdings in gewissen Punkten Abweichungen von dem bei Poliomyelitis üblichen auf.

So unterschied sich der Krankheitsverlauf von dem gewöhnlichen der Poliomyelitis. Freilich ist das praeparalytische Stadium bei dieser Krankheit sowohl der Schwere wie der Dauer nach sehr variabel. Der Kontrast zwischen den äusserst leichten Symptomen während der ersten Tage und den später folgenden bedrohlichen Lähmungen war bei unserm Fall jedoch ganz auffallend. Der Umstand, dass die schweren Lähmungen so bald zurückgingen, kann auch als in gewissem Grade von dem gewöhnlichen Sachverhalt bei der Poliomyelitis abweichend angeführt werden. Wir sehen indessen nicht ganz selten bei dieser Erkrankung, dass völlig typische Lähmungen verhältnismässig rasch zurückgehen. Die von der primären Schädigung hervorgerufenen Funktionsstörungen bleiben dagegen lange oder für immer bestehen. Bei diesem Fall lag eine das Leben gefährdende Respirationsparese vor, ferner verschiedene Hirnnervenlähmungen und eine Parese des rechten Armes und rechten Beins; alle diese Erscheinungen verschwanden im Laufe von einigen Stunden—einem Tage.

Beachtenswert ist auch, dass 3—4 Wochen nach dem Abklingen der ersten Krankheitsphase vergingen, bevor die neuen Symptome, die Sehstörungen, hervortraten. Fälle, bei welchen lokalisierte Nervensymptome erst lange Zeit nach der Entfieberung zum Vorschein kamen, sind beschrieben worden, sind aber recht selten. Das Auftreten einer Neuritis optica bei unserem Fall könnte, wie man meinen möchte, nicht für die Diagnose Poliomyelitis sprechen. Derartige Fälle sind im Schrifttum zu finden. Es sind indessen, wie aus der Literaturübersicht hervorgeht, sehr wenige. Viele derselben sind zudem unsicher.

Durch die experimentellen Untersuchungen, über welche hier berichtet worden ist, sind wir hinsichtlich der Ätiologie

bei dem betreffenden Fall auf erheblich sichereren Boden gelangt. Bei dieser Patientin wurde das Vorkommen des spezifischen Krankheitserregers der Poliomyelitis festgestellt, zwar nicht im Zentralnervensystem, aber doch in einem Exkret, welches, wie wir heute wissen, bei typischen Poliomyelitisfällen sehr oft die ansteckende Substanz enthält. Die Schlussfolgerung dürfte daher kaum zu gewagt sein, dass auch der enzephalitische Prozess bei der betreffenden Kranken unter dem Einfluss des gleichen Agens aufgetreten war. Man kann nun freilich sagen, dass wir es hier mit einem von einem anderen neurotrophen Virus hervorgerufenen enzephalitischen Prozess zu tun hatten, und dass die Patientin lediglich das Poliomyelitisvirus in ihrem Darmkanal beherbergt habe. Diese Auffassung dürfte jedoch im Hinblick auf das Auftreten des Falles im Anschluss an andere Poliomyelitisfälle allzu gesucht sein. Es liegt am nächsten, die Krankheit der Patientin als eine Poliomyelitisinfektion aufzufassen. Damit dürfte auch die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Opticusneuritis von derselben Infektion verursacht worden war, sehr gross sein.

Zusammenfassung.

1. Durch Zusammenstellung des Schrifttums über Opticusneuritis im Anschluss an Poliomyelitisinfektion wird gezeigt, dass einerseits die Zahl der als einschlägig rubrizierten Fälle eine sehr geringe ist, und dass andererseits mehrere derselben zudem unsicher sind.
2. Es folgt ein ins einzelne gehender klinischer Bericht über ein 9jähriges Mädchen, welches unter dem Bilde einer akuten Meningoenzephalitis erkrankt war. Neben einer Respirationsparese, Paresen verschiedener Hirnnerven und Lähmung des einen Armes und Beines trat bei dieser Patientin, welche verhältnismässig rasch gesund wurde, eine doppelseitige Neuritis optica auf.
3. Durch Überimpfung auf Rhesusaffen wurde das Poliomyelitisvirus in Darmentleerungen des Kindes nachgewiesen. Auf Grund dieses Impfresultats wurde die Krankheit der Patientin als Poliomyelitis gedeutet und die Opticusneuritis als von derselben Infektion verursacht aufgefasst.

Schrifttum.

- BATTEN, F. E.: *Brain*, 1916, *39*, S. 174. — BERGMAN, R. u. GRANSTRÖM, K. O.: *Nord. Med.*, 1941, *2*, S. 2716. — BODIAN, D. u. HOWE, H. A.: *Bull. John Hopkins Hosp.*, Aug. 1941, Bd. *69*, Nr. 2. — CANESTRINI, S.: *Zeitschr. Neurol. u. Psych.*, 1913, *20*, S. 589. — CLOWES, E.: *Lancet*, 1912, S. 782. — EMONS: zit. n. GUTTMANN. — FOERSTER: *Berl. Klin. Wschr.*, 1909 (zit. n. GUTTMANN). — GHORMLEY, R. K.: *Journ. Am. Med. Ass.*, 1925, *84*, S. 570. — GUILLAIN, G.: *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1913, *36*, S. 336. — GUTTMANN, L.: *Med. Klinik*, 1933, *29*, S. 942. — HERTZ, JOHNSON u. DEPREE: *Guys Hosp. Reports*, 1913, *67*, S. 105. — KLING, C.: Rapport till Kungliga Medicinalstyrelsen 1939 und 1940. — *The International Bull.*, Bd. *A 40*: Infantile Paralysis, S. 166. — *Nord. Med.*, 1941, *25*, S. 1954. — KLING, C., OLIN, G. u. GARD, S.: s. KLING. — KLING, C., OLIN, G., MAGNUSSON, J. H. u. GARD, S.: *Bull. de L'Académie de Médecine*, Séance du 13 Juin 1939, Bd. *121*, Nr. 22, S. 826. — *Acta Med. Scand.*, 1939, Bd. *CII*, S. 629. — KLING, C., OLIN, G. u. MAGNUSSON, J. H.: im Druck. s. KLING. — KLING, C., OLIN, G., FÄHRAEUS, J. u. NORLIN, G.: *Bull. de L'Académie de Méd.*, 1942. — *Acta Med. Scand.*, 1942 (im Druck). — KOPLIK, H.: *Am. Journ. Med. Sci.*, 1911, *CXLI*, S. 791. — LJUNGSTRÖM, C. E.: *Nord. Med. Tidskr.*, 1935, *10*, S. 1457. — MÜLLER, E.: *Die spinale Kinderlähmung*, Berlin 1910. — NETTER: *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1913, *36*, S. 343. — NORDMANN u. DUHANEL: zit. n. GUTTMANN. — PEABODY, F. W., DRAPER, C. u. DOCHEZ, A. R.: *A clinical study of acute poliomyelitis*, New York, Rockefeller Institute for Medical Research, 1912, Monograph Nr. 4, S. 65. — PETTE, H.: *Handbuch der Neurologie von Bumke und Foerster*, 1936, *13*, S. 208. — SABIN, A. B. u. WARD, R.: *Journ. Exp. Med.*, 1941, Bd. *73*, Nr. 6. — STOELTZNER, W.: *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, 1928, *45*, S. 439. — TAYLOR, F.: *Guys Hosp. Reports*, 1896, *53*, S. 45. — TEDESCHI, E.: *Atti dell'Accademia di Scienze mediche naturali in Ferrara*, 1904 (zit. n. WICKMAN). — TRASK, J. D., VIGNEC, A. J. u. PAUL, J. R.: *Journ. Am. Med. Ass.*, 1938, *III*, S. 6. — WEISENBURG, T. H.: *Tr. Am. Neurol. A.*, 1917, S. 162. — WERNSTEDT, W.: *Kliniska och epidemiologiska studier över den andra stora barnförslamningsepidemien i Sverige (1911—1913)*, Stockholm 1917, S. 67. — WICKMAN, I.: *Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinschen Krankheit*, Berlin 1907.

Zur Kenntnis der Skelettveränderungen bei kindlicher akuter Leukose.

von

OLOF BRANDBERG.

Ein wichtiges Symptom bei akuter Leukose sind bisweilen gewisse mit dieser Krankheit verknüpfte Skelettveränderungen. Man kennt diese schon seit recht langem. WALDSTEIN beschrieb sie 1883 und v. RECKLINGHAUSEN 1885. Damals galten die Veränderungen in erster Linie das Chlorom, dessen Beziehung zur Leukose zu jener Zeit bekannt wurde.

Seitdem sind verschiedene Beschreibungen hinzugekommen. Im Röntgenbilde sahen HAENISCH und QUERNER 1919 Skelett-leukose. An Autoren, die Beschreibungen von Skelettveränderungen in mehreren Fällen zusammengestellt haben, seien die folgenden genannt: MARTHA WOLLSTEIN (1932), SNELLING und BROWN (1935), BATY und VOGT (1935), WILLI (1936), APITZ (1938), GEFFERTH (1941).¹

Die leukotischen Skelettveränderungen, wie sie sich im Röntgenbilde darstellen, sind in der Hauptsache die folgenden:

- 1) Destruktionsherde,
- 2) periostale Auflagerungen und
- 3) sog. »Rarefikationszonen» (BATY u. VOGT).

Bei den *Destruktionsherden* handelt es sich im allgemeinen um kleinere und grössere umschriebene Aufhellungsherde hier und dort in den einzelnen Skeletteilen; am schönsten pflegen sie in der Spongiosa der langen Röhrenknochen sichtbar zu sein (diese bekommt ein »wurmstichiges» Aussehen); es können

¹ Ein ausführlicher Schrifttumsnachweis findet sich in GEFFERTH's Arbeit (Arch. Kinderheilk., 122: 94, 1941).



Abb. 1. *Fall 1.* Multiple Aufhellungen in der Knochenstruktur des Handskeletts, sogar Arrosionsherde, die zu Spontanfrakturen führen, entstehen (LUNDHOLM u. a.).

Periostale Auflagerungen sind häufig und am leichtesten längs den Diaphysen der langen Röhrenknochen zu finden, kommen aber auch auf anderen Skeletteilen vor.

Die sog. »*Rarefaktionszonen*» sind eine bedeutsame Erscheinung, auf die erstmalig 1935 von BATY und VOGT aufmerksam gemacht worden ist: In 70 % von 43 akuten Kinderleukosen sahen sie eine 2—5 mm breite Aufhellungszone in der Metaphyse, die parallel zur Epiphysenlinie verlief. Solche Rarefaktionszonen sind später von mehreren Autoren beobachtet worden, u. a. von GEFFERTH (1941), der sie in 5 von 7 Leukosen bei Kindern sah. Die besagte Veränderung ist nicht ganz leicht zu sehen, doch ist sie zweifellos weit häufiger als die übrigen leukotischen Skelettveränderungen und deshalb diagnostisch wertvoll.

Im folgenden berichte ich über einige Fälle von akuter Leukose bei Kindern, in denen Skelettveränderungen von der Art der eben beschriebenen festzustellen waren.¹

Fall 1. (Tgb.-Nr. 638/37, Kinderklinik, Lund). — 1jähriges Mädchen mit akuter aleukämischer Lymphadenose. Das klinische Bild ist durch multiple Hautinfiltrate, multiple Lymphknotenvergrößerungen und Hepatosplenomegalie dominiert. — Das Blutbild zeigt eine schnell fortschreitende Anämie, Leukocytenzahl 13700—2800 mit einem Lymphocytengehalt von 77—96 %. — Die *Histol. Untersuchung* von Lymphknoten und Hautinfiltraten »zeigt ein Bild, das gut mit lymphatischer Leukämie übereinstimmt« (Prof. E. SJÖVALL). — Exitus nach 3monatiger Krankheit.

Röntgenuntersuchung (Doz. HELLMER): »Am Hand- und Fuss skelett multiple rundliche stecknadelkopfgrosse Aufhellungen der Knochenstruktur.«

Fall 2. (Tgb.-Nr. 268/36, Kinderklinik, Lund). — 3jähriges Mädchen mit akuter aleukämischer Lymphadenose. — Das klinische Bild ist durch multiple Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie und Haut- sowie Schleimhautblutungen beherrscht. — Das Blutbild zeigt eine extreme Anämie (Hb nach Sahli 18); Leukocyten 7000 mit 93.5 % lymphatischen Zellelementen. — Die *histol. Untersuchung* von Lymphknoten und Milzpunktat zeigt »ein Bild, das mit einer lymphatischen Leukose übereinstimmt« (Doz. A. SJÖVALL). Exitus nach etwa 1/2jähriger Krankheit.

¹ Herrn Dozent HANS HELLMER danke ich für alle seine freundliche und wertvolle Hilfe bei der Bearbeitung des röntgenologischen Materials.

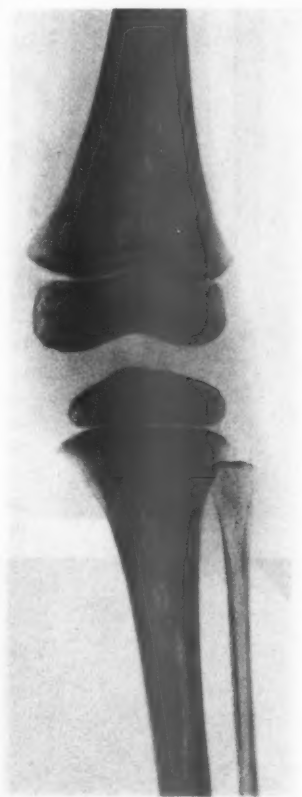
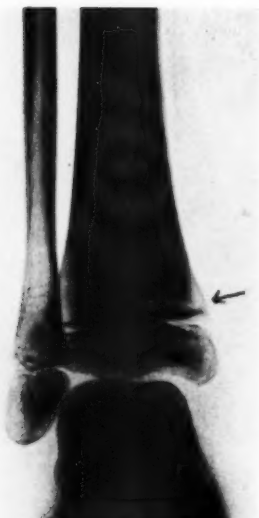


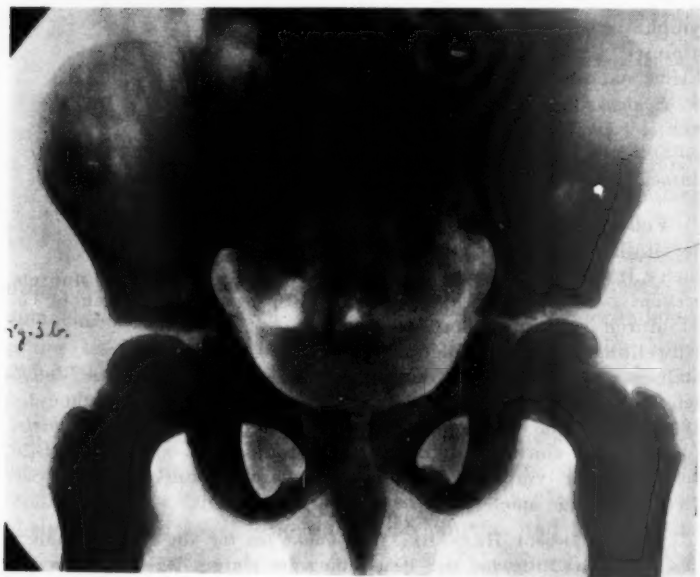
Abb. 2. Fall 2. Multiple Spongiosaaufhellungen in Femur und Tibia.



Röntgenbild (Doz. HELLMER): »Kleinere, hauptsächlich wohlumschriebene Aufhellungen, über einen grossen Teil des Skeletts verstreut: die Fingerphalangen, Metacarpalia, Ober- und Unterarmknochen, Femora und Unterschenkelknochen. In geringerem Ausmass in den Metatarsalia. Die Aufhellungen liegen überwiegend in der Spongiosa, die stückweise eine blasige Struktur bekommt. An einigen Stellen finden sich oberflächliche Usuren auch in der Corticalis (linke Hand). Lamelläre Aufspaltung der Kompakta an den Unterarmknochen. — Wirbelsäule, Epiphysen, Unterkiefer und Schädel ohne sichtbare Veränderungen.«

Abb. 3 a. Fall 3. »Rarefikationszone« in der distalen Tibiametaphyse.

Abb. 3 b. Fall 3. »Rarefikationszone« längs der Crista iliaca und im Os pubis.



Fall 3. (Tgb.-Nr. 367/42, Kinderklinik, Lund). — 7jähriger Knabe mit akuter aleukämischer Lymphadenose. — Das klinische Bild ist beherrscht durch spontane Schmerzen und Druckempfindlichkeit in Perioden über den Extremitäten, namentlich den Humeri, Fieber, fortschreitende Blässe, Anorrhexie und Prostration; es sind Lymphknotenschwellungen vorhanden, die aber kein markantes Symptom ausmachen; dagegen ausgeprägte Splenomegalie. — Das Blutbild zeigt Anämie (Hb nach Sahli etwa 25) und Leukopenie (Leukocytenzahl 800—1500) mit über 90 % Lymphocyten (Oxydase-neg.). — Die histol. Untersuchung des Sternalpunktats zeigt ein Bild, das gänzlich durch Lymphocyten und Lymphoblasten beherrscht ist (Oxydase-neg.).

Der Patient befindet sich gegenwärtig in sehr elendem Zustand, der allem Anschein nach bald zum Exitus führen wird, 3 Mon. nach Krankheitsbeginn.

Röntgenbild (Doz. HELMER): Ausser einer erbsengrossen umschriebenen Aufhellung im rechten Humerus, periostaler Auflagerung längs den Tibiadiaphysen und angedeutet keilförmigen Wirbelkörpern sieht man eine Aufhellungszone entsprechend der von BATY und VOGT beschriebenen; am deutlichsten stellt sich die letztgenannte Veränderung in der distalen Tibiametaphyse, parallel zur Epiphysenlinie, dar; eine ähnliche Aufhellungszone sieht man indessen auch an anderen Stellen des Skeletts, u. a. längs der Crista iliaca und im Os pubis.

Bei den hier beschriebenen Fällen handelt es sich um akute lymphatische Leukosen bei Kindern mit mehr oder weniger charakteristischen Skelettveränderungen, die zweifellos in Beziehung



Abb. 3 c. Fall 3. Erbsengrosser Aufhellungsherd in der Humerusdiaphyse und leichte periostale Auflagerung.

zu den genannten Krankheiten stehen. Bemerkenswert ist, dass es in allen drei Fällen *aleukämische* Lymphadenosen waren.

Differentialdiagnostisch kommen mehrere andere Krankheitszustände in Frage: Skorbut, septische Osteomyelitis, Neuroblastom, Hyperparathyreoidismus, möglicherweise erythroblastische Anämie, Icterus haemolyt. congen. (BATY u. VOGT). Ähnliche Veränderungen kann man auch bei der ossalen Form des Morbus GAUCHER (AF KLERCKER u. a.) sowie bei verschiedenen anderen Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems (SIWE; LETTERER) sehen. *Die Skelettveränderungen sind also nicht an sich für die Leukose pathognomonisch.* Dagegen sind sie nicht allzu seltene Teilerscheinungen bei Leukosen; und als solche sind sie bedeutsam. Sie können einerseits verwirrend wirken, da sie Symptome hervorrufen, die an Arthritiden (nicht zuletzt Polyarthritiden), Osteitiden oder Osteomyelitiden (SNELLING u. BROWN; APITZ u. a.) denken lassen; andererseits können sie das klinische Bild akuter Leukose vervollständigen.

Pathologisch-anatomisch bestehen die Destruktionsherde und die periostalen Auflagerungen aus spezifisch leukotischer Infiltration (ERB u. BROWN; APITZ). Hinsichtlich der »Rarefikationszone« dagegen liegt anscheinend keine solche Spezifität vor (GEFFERTH).

Zusammenfassung.

In 3 Fällen von akuter aleukämischer Lymphadenose bei Kindern, 1, 3 und 7 Jahre alt, sind Skelettveränderungen hauptsächlich folgender Typen festgestellt worden:

- 1) Kleinere disseminierte Destruktionsherde;
- 2) Periostale Auflagerungen, vor allem längs den Diaphysen der langen Röhrenknochen, sowie
- 3) Eine Aufhellungszone (»Rarefikationszone« nach BATY und VOGT) quer über die Metaphyse der langen Röhrenknochen, parallel zu und dicht an der Epiphysenlinie; eine ähnliche Zone befindet sich auch längs der Crista iliaca und im Os pubis.

Die beiden erstgenannten Veränderungen sind durch leukotische Infiltration bedingt (ERB u. BROWN; APITZ u. a.), was dagegen nicht auf die dritte zutrifft (GEFFERTH).

Es ist besonders hervorzuheben, dass die Veränderungen Symptome ergeben können, die Polyarthrit und Osteomyelitis vortäuschen.

Bedeutsam sind die Veränderungen für die Diagnostik der akuten Leukose.

Schrifttum:

- 1) APITZ: Virch. Arch. 302: 2/3, 1938. — 2) BATY and VOGT: Am. J. Roentg. 34: 10: 310, 1935. — 3) ERB and BROWN: Am. J. Dis. Childr. 49: 812, 1935. — 4) GEFFERTH: Arch. Kinderh. 122: 94, 1941. — 5) AF KLERCKER: Act. Paed. V, VI, 1927. — 6) SIWE: Zschr. Kinderh. 55, 1933. — 7) SNEILING AND BROWN: Am. J. Dis. Childr. 49: 810, 1935. — 8) WILLI: »Die Leukosen im Kindesalter«, Karger, Berlin 1936. — 9) WOLLSTEIN: Am. J. Dis. Childr. 44: 661, 1932.

Non-cardiac Familiar Cyanosis.

By

T. THYSELL.

There is still much difference of opinion as to the cause of *chronic cyanosis*. The theories given first place in the text books are that of SENAC about the mixture of arterial and venous blood, and that of MORGAGNI about stasis. It has, however, been argued against Senac's theory that there are both cases of cyanosis where, while the patient lived, there was no mixture of blood, and also cases with clinically established mixture of blood without cyanosis. It is further stated that at least a third of the venous blood must be short-circuited for cyanosis to set in (SCHERF). A fact that would argue against Morgagni's theory is that there are cases of pure pulmonary stenosis without cyanosis. Another cause of cyanosis is polyglobulism (VAQUES). LUNDGAARD thinks that the cause must primarily be sought in the blood, as is done for the cause of the coloration in anaemia and jaundice, and he comes, by means of experiments, to the following: 1) There is no relation between cyanosis and the amount of CO_2 in the venous blood. 2) Nor is there any relation between cyanosis and the absolute quantity of O_2 in the venous blood. 3) In cyanotic persons, the venous blood shows an increase from 8—20 vol. % in the non-oxidized amount of haemoglobin. (The amount of non-oxidized haemoglobin is expressed by the figure giving the amount of O_2 in vol. % which the blood must take up in order to become saturated). This increase of non-oxidized haemoglobin has different causes: both an in-



Fig. 1. The three cyanotic children and a child with normal colour of the skin.

creased de-oxidation of the blood in the capillary system — as is the case in slow circulation and in heightened metabolism — or during work, and also a decreased oxidation in the lungs as in pulmonary diseases, under certain conditions with BOTALLI's duct open, in heart diseases and when breathing in refined air (mountain sickness). Lundsgaard points out that there is no parallelism between the degree of cyanosis and the amount of non-oxidized haemoglobin present in the capillaries, where in normal subjects the amount of reduced haemoglobin in the beginning of the capillary system is about 0 and in its end about 5 vol. %.

In 1941, we had the opportunity of observing 4 cases of cyanosis at the *Gothenburg Children's Hospital*, the analysis of which led to a result we did not expect. The cases consisted of a father and his three children (Fig. 1).

Case I. No. in records: 522/41. The girl G., 2.8 years old. Admitted to the Children's Hospital on March 31 for post-pneumonic condition + cyanotic condition. *Anamnesis:* the father and two older children stated to have blue skins, due not to heart trouble but to the blood. The mother is not blue, nor any other in the family. A half-sister — the mother's child in a former marriage — has a normal-coloured skin. Otherwise no



Fig. 2.

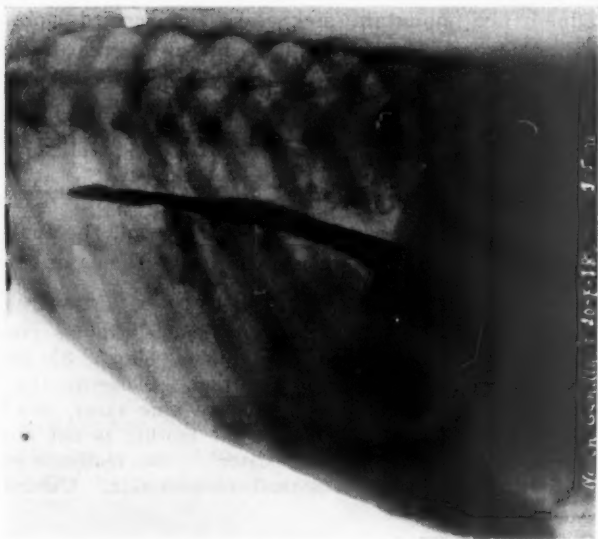


Fig. 2.

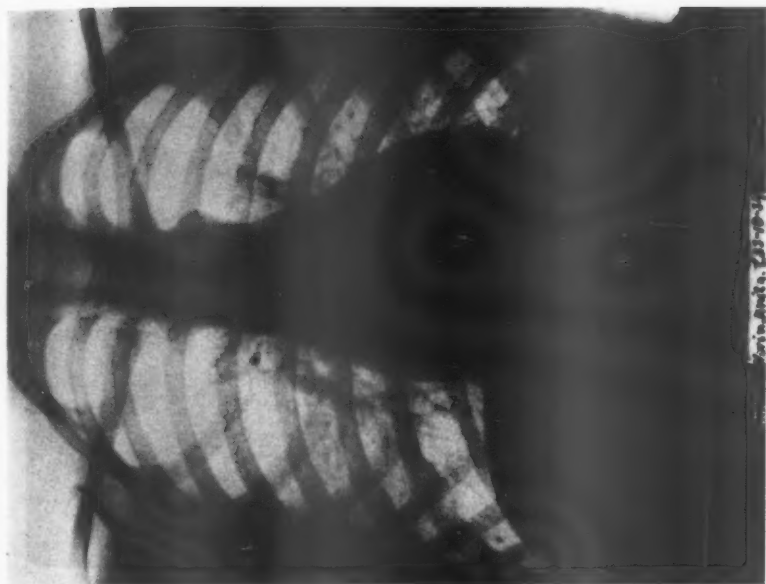


Fig. 3.

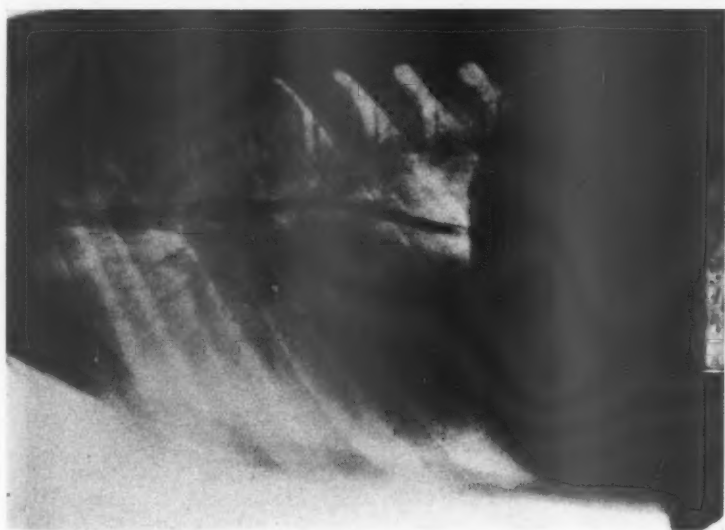


Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 4.

hereditary factors of interest. G. herself has been blue since her birth, which was normal. She was lively at birth, but received immediate baptism on account of the blue colour. Weight at birth: 3400 gm. On the whole, she has always been healthy, first tooth at 14 months. Walked by herself at 1 year, spoke at 1 1/2. Has been coughing since the end of February this year, with rise in temperature at times. Worse the last week, with higher fever and laboured breathing. *Status*: General condition poor. Gray-white cyanosis. Cyanotic mucosae. Slight dyspnoea in repose.

Loose cough. Flesh and skeleton normal. Bodily development normal for her age. Nails and finger-tips normal. Not cold peripherally. Radial pulse well strong filled. *Throat*: Normal but cyanotic. *Heart*: left margin 6 1/2 cm from the middle line, right margin 3 cm from the middle line. No palpable pulsations. No fremitus. Ictus not palpable. Tones normal. Rhythm normal. No accentuation. *Blood pressure*: 90/60 mm Hg. *Lungs*: moderate dullness at left base. Abundant râles over both lung bases. No bronchial breathing. *Abdomen*: soft and not tender. Liver and spleen not palpable. *Pupils*: react normally to light. *Patellar and Achilles' reflexes* positive. *Temperature*: 38.6°. *Pulse*: 90. *Sedimentation rate*: 16 mm. Tuberculin negative. *X-ray examination of lungs*: induration in streaks and patches in the base of the left lung. Diaphragm somewhat elevated. Left hilus enlarged. Increased streaky outline marking in the right base. Visible parts of the heart-shadow not pathological. Heart and mediastinum slightly deflected to the left. Pneumonia remains on both bases. *State of blood*: haemoglobin; 78 %. Red corpuscles: 4590000. White corpuscles: 12800. Size of red corpuscles: 6.9—7.2 my. Polymorphonuclear eosinophiles 1 %. Polymorphonuclear neutrophiles 70 %. Lymphocytes: 19 %. Monocytes: 10 %. *Urine*: nothing pathological. On the 24th April, G. had been free from fever a week. *Sedimentation rate*: 5 mm. *Breathing frequency*: 25. *Pulse frequency* when lying down: 80/min. *Throat*: Normal. *Heart*: as before. *Lungs*: normal. *Abdomen*: normal. General condition good. The same gray-white cyanosis as on admission. Becomes somewhat more cyanotic during physical exertion. On May 5, *rest nitrogen*: 30.1 mg %, *blood pressure*: 85/60 mm Hg. *Blood albumen*: total protein: 5.45 %, albumin: 4.88 %, globulin: 0.57 %, fibrinogen: 0.29 %. *Gas analysis of venous blood* (ODIN) on May 20: CO₂: 43 vol. % (normal value is 45—50 vol. %), O₂: 16.7 vol. % (oxygenated venous blood) (normal value: 19.3 vol. %). *Spectroscopic blood examination* (ODIN): nothing pathological. *Eye examination* (ROSEN-

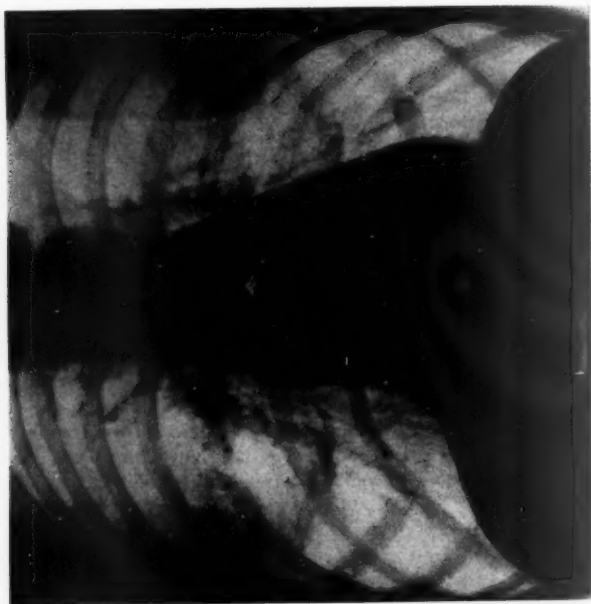


Fig. 5.



Fig. 5.

GREX) on May 17: right eye-ground similar to left. On the whole a normal picture. Papillae and macula normal. The vessels differ, however, by their colour, which is distinctly bluish; this applies not only to the veins but also in a remarkable degree to the arteries. No changes of the vascular walls visible. No change in the capillary vessels, either as regards course or appearance. The choroid vessels appear to be darker than usual. *Capillary microscopy* of the end phalanges of the fingers (GEDDA)

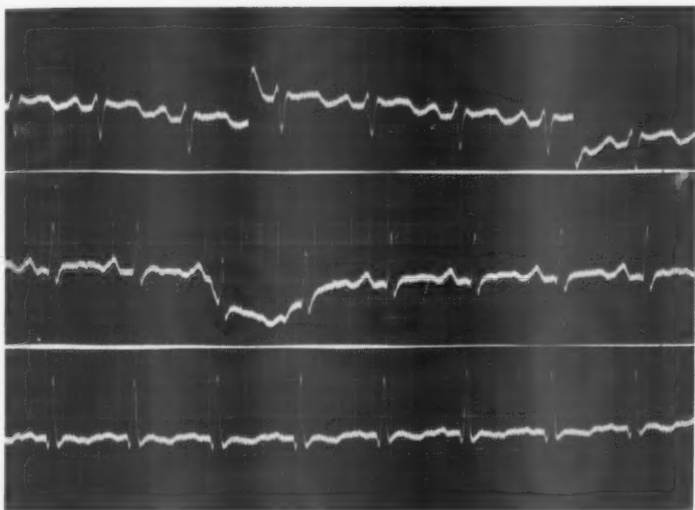


Fig. 6.

on May 18: highly abnormal vascular structure with formation of nodules and of aneurysms, spirals contortions and bridge-formation in a dilated, subpapillary capillary net, which is over-filled with blood and stands out against a slightly bluish background (Fig. 11 Gunilla). *X-ray examination of heart* (HANSSON) on May 3: the heart is $9\frac{1}{2}$ cm long, 7 cm broad and 6 cm in transverse diameter. Volume: 190. It shows no visible change in form. Normal pulsations (Fig. 2). *Electrocardiogram* (MANNHEIMER) on May 7: Sinus rhythm with tachycardia about 130 beats per minute. P—Q: 0.17 seconds. Marked P II, somewhat increased in breadth without the amplitude's being definitely enlarged pathologically. T III diphasic. Intermediate parts

normal. The initial complexes have normal structure but a fairly pronounced relative preponderance to the right. This is greatest in the electrocardiogram of April 18, 1942, when it is undoubtedly pathological. Measured according to White's method, it then gives a figure of $+180^\circ$. Even without measurement the strong preponderance to the right appears in the electrocardiogram with the deep S I and S II. Pronounced right preponderance, broad P peaks and a slightly long conduction time. The fully normal initial complexes argue against a congenital defect. There is probably strong stasis in the lesser circulation (Fig. 6). *X-ray examination of skull* (HANSSON) on May 21: nothing pathological.

Case 2. No. in records: 759/41. The girl A., 6.9 years old. Admitted to Children's Hospital on May 12th for examination. For the hereditary and family anamnesis, see Case 1. *Anamnesis:* born without complications at a private maternity home. Was nevertheless blue and received immediate baptism. Weight at birth: 4500 gm. First tooth at 7 months. Walked at 19 months. Spoke at 2 years. Always the same blue colour of the skin. Has always been healthy except for slight colds. Runs without getting out of breath or tired. Never complains of fatigue. Gets somewhat bluer during physical exertion. *Status:* Good general condition. No dyspnoea. Flesh normal. Gray cyanosis with more pronounced cyanotic coloration on lips and hands. No watch-glass nails or drum-stick fingers. No dyspnoea in repose or during ordinary movements. Becomes bluer during more violent movements. No oedemae. *Throat:* cyanotic; otherwise normal. *Heart:* left margin 5 cm from the middle line. Right margin not outside the sternal line. No palpable pulsations. No fremitus. Ictus not palpable. Tones normal. No accentuation. Rhythm normal. *Blood pressure:* 90/55 mm Hg. *Pulse* normal; well strong filled. *Lungs:* normal. *Abdomen:* soft, liver and spleen not palpable. *Pupils* react normally to light. *Patellar and Achilles' reflexes* normal. *Babinski* negative. *Sedimentation rate:* 2 mm. *Tuberculin* negative. *Status of blood:* haemoglobin 87 %. Red corpuscles 4550000. White corpuscles 4300. Thrombocytes 270000. Vital stained 0.7 %. Size of red corpuscles 6.9—7.1 μ . Polymorphonuclear eosinophiles 1 %. Polymorphonuclear neutrophiles 56 %. Lymphocytes 31 %. Monocytes 12 %. None with nuclei in 160000 red corpuscles. *Urine:* nothing pathological. Rest nitrogen 35.1 mg %. *Blood pressure in bend of the knee* taken May 17: $^{120}/_{90}$ mm Hg. *Blood albumen:* total protein 5.45, albumin 4.80 %, globulin 0.60 %, fibrinogen 0.22 %. *Pulse frequency* on May 20, standing, before running upstairs: 76, one minute after: 86; breathing frequency before: 24, one minute after: 32. *Eye*

examination (ROSENGREN) on May 17: same findings as in Case 1. *Capillary microscopy* (GEDDA) on May 17: same findings as in Case 1 (Fig. 11 Anita). *Gas analysis of venous blood* (ODIX) on May 20: CO₂: 43 vol. % (normal value 45—50 vol. %); O₂: (oxygenated venous blood): 16.6 vol. % (normal value 19.3 vol. %). *Spectroscopic examination of blood* (ODIX): nothing pathological. *X-ray examination of heart* (HANSSON) on May 12: heart is 10 cm long, 9 cm broad, 8 cm in transverse diameter. Volume

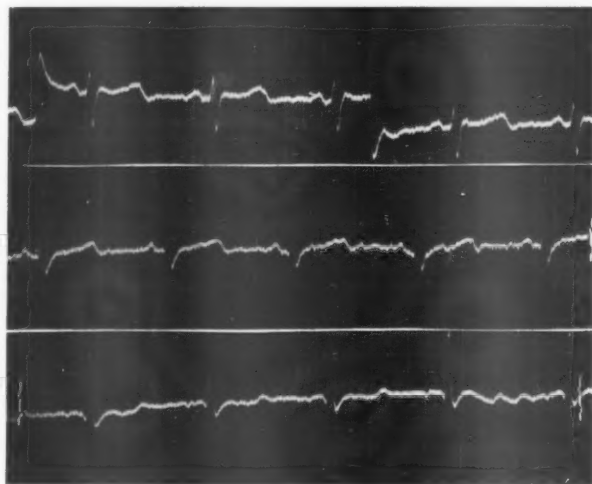


Fig. 7.

300. No visible change in form. Normal pulsations (Fig. 3). *Electrocardiogram* (MANNHEIMER): Sinus rhythm about 85 beats per minute. Normal P peaks. P—Q: 0.13 sec T everywhere positive. Intermediate parts normal. The initial complexes have normal form, with the electric axis slightly far to the right, measured according to White + 105°. Electric axis slightly displaced to the right. Otherwise nothing pathological in electrocardiogram (Fig. 7). *X-ray examination of skull* (HANSSON) on May 21: nothing pathological.

Case 3. No. in records: 758/41. The boy S., 10.4 years old. Admitted to Children's Hospital on May 12 for examination. For the hereditary and family anamnesis, see Case 1. Anamnesis: an easy, normal birth in the Maternity Department in Gothen-

burg. Was blue when born and weighted 2800 gm. Cried lustily, however. Baptized immediately and was not expected to live. Was lively, and sucked energetically. The blue colour has persisted. He is never out of breath or tired. Kicks balls about, cycles, does gymnastics and is a scout. Has been much examined by doctors on account of the blue colour. Catches cold easily; otherwise has always been healthy. Keeps up well at school. Is in the normal class. First tooth at 8 months. Walked at 14 months. Spoke at 2 years. *Status*: General condition good. Gray cyanosis with more pronounced coloration on lips and hands. No watch-glass nails or drum-stick fingers. No dyspnoea in normal movements. Becomes somewhat more cyanotic during more violent exercise. Flesh normal. No oedema. *Throat*: cyanotic; otherwise normal. *Heart*: left margin 8 cm, and right margin 2 cm from the middle line. No palpable pulsations. No fremitus. Tones normal. No accentuation. Rhythm normal. *Blood pressure* 100/60 mm. Hg. *Pulse* normal, well strong filled. *Lungs*: normal. *Abdomen*: soft, liver and spleen not palpable. Pupils react normally to light. *Patellar and Achilles' reflexes* normal. *Babinski* negative. *Sedimentation rate* 5 mm. *Tuberculin* negative. *Stains of blood*: haemoglobin 80 %. Red corpuscles 4640000. White corpuscles: 9100. Thrombocytes 294000. Vital stained 0.2 %. Size of red corpuscles 7.0—7.2 μ . Polymorphonuclear eosinophiles 2 %. Polymorphonuclear neutrophiles 61 %. Lymphocytes 33 %. Monocytes 4 %. None with nuclei in 102000 red corpuscles. *Urine*: nothing pathological. *Rest nitrogen*: 26 mg %. *Blood pressure in bend of the knee* on May 17: 165/90 mm. Hg. *Blood albumens* on May 15: total protein 5.55 %, albumin 4.80 %, globulin 0.75 %, fibrinogen 0.22 %. *Pulse frequency* on May 20, standing, before running upstairs: 66, one minute after: 100; *breathing frequency* before: 20, one minute after: 26. *Eye examination* (ROSENGREN) on May 17: same findings as in Case 1. *Capillary microscopy* (GEDDA) on May 17: same findings as in Case 1 (Fig. 11 Sture). *Gas analysis of venous blood* (ODIN) on May 20: CO: 46 vol. (normal value 45—50 vol. %); O₂: (oxygenated venous blood) 17.6 vol. % (normal value 16.7 vol. %). *Spectroscopic examination of blood* (ODIN): nothing pathological. *X-ray examination of heart* (HANSSON) on May 12: the heart is 12.5 cm long, 10 cm broad and 9.5 cm in transverse diameter. Volume 430. No change of form visible. Normal pulsations (Fig. 4). *Electrocardiogram* (MANNHEIMER): Sinus rhythm about 60 beats per minute. P—Q: 0.14 seconds. T everywhere positive. Intermediate parts normal. The initial complexes normal. The electric axis in normal position, measured according to

White + 70°. Nothing pathological in the electrocardiogram (Fig. 8). *X-ray examination of skull* (HANSSON) on May 21: nothing pathological.

Case 4. The father of the children G., A and S. Aged 39 years. His birth was apparently normal, but he was baptized at once since he was blue. Various doctors consulted about this blue colouring. He received 'sentence of death' several times. Has never had any subjective discomfort whatsoever

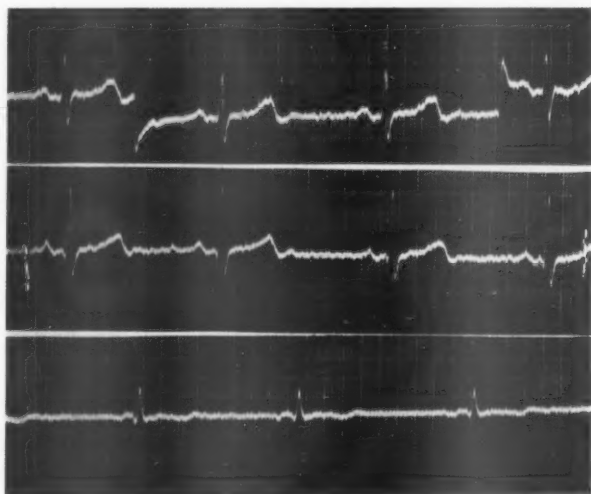


Fig. 8.

in the form of difficulty in breathing or palpitations. No cough of long duration. Is at present called up for military service in a ski-running company. Is regarded as fully fit for service, but has been the subject of many discussions and examinations from doctors. *Status* on February 9, 1942: general condition good. Strong and muscular. Fairly pronounced cyanosis over the entire body and visible mucosae, which increased somewhat on exertion. No dyspnoea. No watch-glass nails or swollen end phalanges. *Throat*: normal. *Heart*: margins 2.5 cm to the right and 8 cm to the left of the middle line. No palpable pulsations. *Tones* normal. No accentuation. *Rhythm* normal. *Blood pressure*: 130/80. *Radial arteries* normal. *Lungs*: normal. *Abdomen*: normal. *Pupils react* normally. *Patellar*

and Achilles' reflexes normal. Babinski negative. Wassermann reaction negative in the blood. Sedimentation rate: 8 mm. Status of blood: haemoglobin 80 %, red corpuscles 480000, white corpuscles 6100, thrombocytes 310000, vital stained 0.6 %, size of red corpuscles 7.0—7.4 μ , Polymorphonuclear eosinophiles 1 %, Polymorphonuclear neutrophiles 59 %, lymphocytes 36 %, monocytes 4 %. Urine: nothing pathological. Rest nitrogen: 32 mg %. Pulse frequency: standing 71, lying 68, after running and two

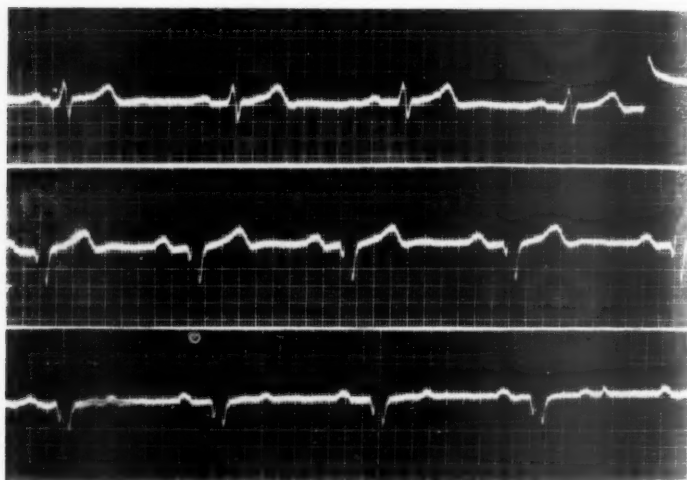


Fig. 9.

minutes of rest 74. Breathing frequency: in repose 18, 2 minutes after running, 24. X-ray examination of heart (HANSSON): on January 21, 1942: the heart is 13 cm long, 10 cm broad, 9.5 cm in transverse diameter. Volume 490. No change of form visible. Normal pulsations (Fig. 5). Electrocardiogram (MANNHEIMER): Sinus rhythm 65 beats per minute. Fairly large P II, P—Q: 0.18—0.19 seconds. Initial complexes have normal structure, showing certain displacement to the right for the electric axis, $+85^\circ$. This value borders on the pathological for a man of his age. T everywhere positive. Intermediate parts normal. Same electrocardiogram after work. Thus there is a certain displacement to the right for the electric axis, otherwise nothing pathological (though perhaps rather large P II). (Fig. 9 Mr N.) Capillary microscopy (GEDDA): vide fig. 11 Mr N.

Thus, we had four cases of cyanosis, which we could call familiar since both the father and his three children were cyanotic. The mother, a half-sister to the children (the mother's child in a former marriage) and remaining relations had normal-coloured skins. All four had been blue since birth, and all four had received immediate baptism on account of their asphyctic appearance. They had developed normally, and had no subjective trouble whatsoever in the form of shortness of breath, palpitations or weariness in physical exertion. The father is at present on military service and is regarded as fully fit to bear arms, and the son takes part in sports and gymnastics like those of his own age. The cyanosis is only somewhat increased during physical exertion. The father and son have been the subject for various examinations and discussions between doctors. The children were admitted to the wards and submitted to a number of examinations with a view to discovering the cause of the cyanosis. The auscultatory heart examination gave no pointers for heart trouble of any kind, whether acquired or congenital. Nor did the X-ray examinations of the heart show any abnormality in these organs. In the case of G., and to some extent in that of the father also, the electrocardiograms revealed a preponderance to the right but were otherwise normal. We discussed a great deal the implications of this preponderance to the right. According to the literature, the preponderance to the right indicates a pulmonary or a mitral stenosis. Further, it would seem to occur in changes of the position of the heart and also when the right cardiac ventricle is much dilated. (BODEN). *No sure indications of the presence of these pathological states of the heart could be obtained. It is probably impossible to put a congenital defect entirely out of the question.* Auscultation, X-ray of the heart and electrocardiogram might be quite normal in the congenital defects. *The diagnosis of congenital defect is therefore at times a post-mortem diagnosis.* The fact that the venous blood was normally oxidized seemed to us to be a further reason for assuming that no heart trouble was present; it must no doubt also be interpreted as

indicating that the heart works wholly physiologically (at any rate when the subject in a psychically anxious condition is in a sedentary position). The question of what the preponderance to the right implied in these cases thus remained unsolved. The status of the lungs was normal, as also the blood pressures and the rest nitrogen and urine findings. There was no polycythaemia. The status of the blood and the blood albumen displayed normal conditions. The reaction was not pathological. Spectroscopic examination of the blood gave no reason to suspect the presence of any pathological haemoglobin. The pulmonary complication in the youngest girl, G., directed our thoughts to a complaint belonging to the category of pulmonary heart trouble — namely *Ayerza's disease*. It is also known as black cardiacs or cariacos negroes. It is due to a sclerosing in the smaller pulmonary arteries with heightened pressure in the pulmonary circulation, and leads to intensive cyanosis, dyspnoea and hypertrophy of the right side of the heart. It has been known for more than a hundred years, but bears the name of the South American, AYERZA, who described the disease in 1901. It is a rare complaint but has been described in Europe also. The etiology is considered 'naturally to be lues', but mention is also made of tobacco and lead, malaria and primary arterial sclerosis. In the literature it is stated that Ayerza's disease may run its course with moderate cyanosis as the only symptom (ABBOT). And in such cases the diagnosis must no doubt be a post-mortem, in so far as the disease proceeds with stationary cyanosis and does not develop further. In our cyanosis cases we were unable to find any support — apart from the cyanosis and preponderance to the right in two cases — for the diagnosis of Ayerza's disease.

As has already been mentioned, LUNDGAARD thinks that the causes of cyanosis are, as regards the chemistry of the blood, to be sought in the capillary blood's content of reduced haemoglobin, and the latter years' *capillary-microscopic studies* of severe cases of cyanosis also seem able to limit the anatomical substratum of this complaint to the capillaries. For it has

been found that the colour of the skin depends fundamentally on the degree of fullness in the end capillaries (the capillary loops which stick up like hair-pins in the skin papillae) (Fig. 10) and the subpapillary capillary plexus lying under the papillae. A pale skin is characterized by narrow, scanty end capillaries with little blood in them, and the subpapillary plexus is hardly visible. A red skin has numerous dilated end capillaries, full of blood, and the subpapillary plexus is more or less dilated and filled with blood, though it does not form any complete network. The cyanotic skin, on the other hand, shows a



Normal capillaries

Fig. 10.

dilated network of subpapillary capillaries, filled with blood. The dilatation of these vessels is most frequently extremely pronounced and of a degree which has never been observed in other kinds of skin discolouration. *The special shade of the cyanotic colouring is connected with the degree of fullness and the number of end capillaries which are flooded with blood simultaneously.* If only a few of them are open, the cyanosis will be pale. The more end capillaries that are open, the darker and redder will the cyanosis be.

The capillary-microscopic examinations show a complete parallelism between, on the one hand, the degree of dilatation and the amount of blood in the subpapillary plexus, and, on the other, the discernible degree of cyanosis. *The greatest maximum for the plexus dilatation was found in morbus caeruleus*

of pulmonary stenosis. The least pronounced dilatation was found in the cyanosis setting in under the influence of cold.

The substratum of cyanosis thus seems to be the great fullness and dilatation of the mainly venous subpapillary venose plexus (WOLLHEIM). In further support of this it may be mentioned that, in morbus caeruleum and isthmian stenosis in the aorta, it was possible to show typical and specifically distinct pathological capillary pictures for both complaints (REDISCH und RÖSLER).

It has not as yet been possible to show with certainty a nervous influence on the capillary plexus. But in the respiratory affect spasms of childhood it seems the plexus is soon filled to its maximum. One is more inclined to assume humoral influences, especially on the part of the hormones in the form of ovarian and pituitary secretions. It has further been shown that an O_2 deficit with its surplus of CO_2 and the results therefrom (local agglomeration of oxygen) leads to general capillary dilatation and a reactive hyperaemia. It must therefore be considered likely that a similar reaction may arise in the subcapillary plexus too. The blood in the dilated subpapillary plexus also contains a relatively large number of erythrocytes (probably as a result of increased loss of fluid from the blood stream) and this factor helps to emphasize the extent of the cyanosis.

The first condition for the appearance of a cyanotic skin colouration is, then, the dilatation of the subpapillary plexus. To this are added, as strengthening factors, the relative increase of the erythrocytes in the blood of the dilated plexus and the decrease of the oxygenation in this capillary blood (WOLLHEIM).

In, for example, cardiac insufficiency, this dilatation of the plexus withdraws blood from the circulation and in this way lessens the work of the heart. On the other hand, however, a great decrease in the amount of blood may lead to the circulation's ceasing to function (most frequently in conditions of toxic infection).

We, too, tried to get a picture of what the capillaries looked like in the cyanotic family. *The eye examination showed*

that the eye-grounds in the three children and their father were on the whole normal. *The vessels*, on the other hand, differed by virtue of their colour, which was *distinctly bluish*; this did not only apply to the veins but also to a remarkable degree to the arteries. There were no visible changes of the vascular walls. *The capillary vessels showed no change* either as regards course or appearance. We also had the impression that the choroid vessels seemed darker than is usual.

Capillary-microscopy of the vessels in the end phalanges of the fingers showed in all three children and the father a highly abnormal vascular structure with formation of nodules and of aneurysm, spirals contortions and formation of bridges in a dilated and blood-distended subpapillary capillary network (vide fig. 11).

We have wondered whether this familiar cyanosis can be due to an independent, stationary derangement, as yet not described in the literature, of the subpapillary plexus, the substratum of the cyanosis or in a congenital malformation of it; at the same time we quite realize that a possible autopsy might reveal a congenital defect to complement the capillary derangement. It seems to us that the question of the preponderance to the right and a possible stasis in the lesser circulation should be left open. There are no certain criteria for the diagnosis of Ayerza's disease. (Theoretically, one might perhaps advance the possibility of a capillary change in the pulmonary circulation also, which produces the increased pressure).

Summary.

The author describes four cases of familiar cyanosis, where no indications could be proved for the presence of cardiac insufficiency due to a congenital defect, or of any other heart trouble. Nor was there any pulmonary cause behind the cyanosis. The oxygenation of the venous blood was normal. There was no polyglobulism. Spectroscopic examination of the blood showed a normal spectrum. Cyanosis etiologies of different

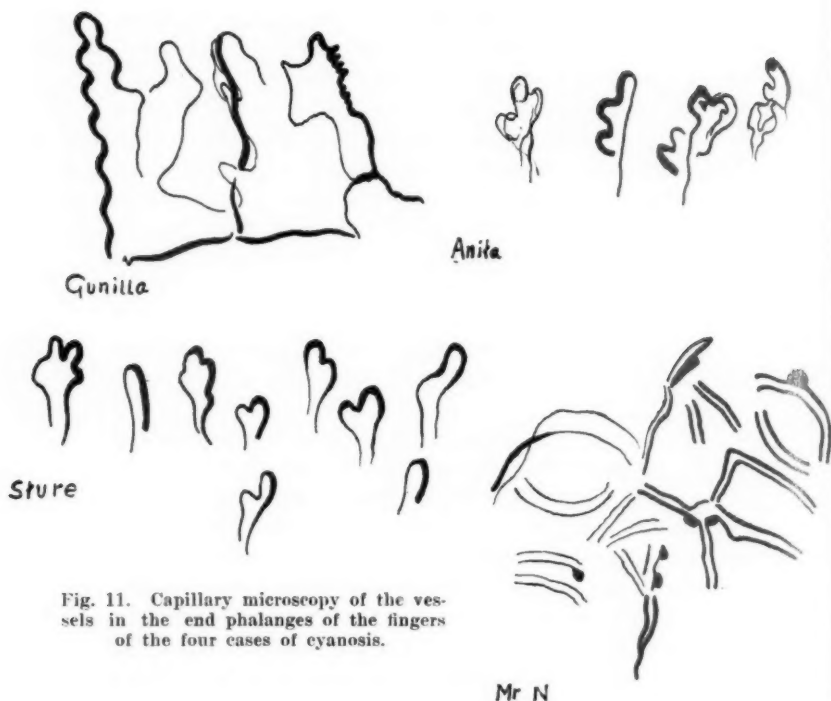


Fig. 11. Capillary microscopy of the vessels in the end phalanges of the fingers of the four cases of cyanosis.

kinds are discussed. Particular stress is laid on Lundsgaard's contention that the cause of cyanosis is to be sought in the reduced haemoglobin content of the capillary blood. Capillary-microscopic findings and discoveries of latter years are further touched on. Capillary-microscopy of the author's cyanosis cases showed a highly abnormal vascular structure with formation of nodules and of aneurysm, spirals contortions and formation of bridges in a dilated and blood-distended subpapillary capillary network. The author wonders whether this familiar cyanosis can be due to an independent, stationary derangement, hitherto not described in the literature, of the sub-papillary plexus (the substratum of the cyanosis) or in a congenital

malformation of it; at the same time he makes the reservation that a possible autopsy might reveal a congenital defect complementing the capillary derangement.

References.

- ABBOT, M. E.: *Congenital Heart Disease*, Nelson New Loose-Leaf Medicine, Vol. IV. — BODEN, E.: *Elektrokardiographie*, Leipzig 1936. — LUNDGAARD, C.: *Studies on Cyanosis*, Acta Med. Scand., Vol. 53, p. 712. — REDISCH, W. und RÖSLER, H.: Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzfehlern. Wiener Arch. f. In. Med., Vol. XVI, p. 463. — SCHERF, D.: *Klinik und Therapie der Herzkrankheiten*, Wien 1935. — WOLLHEIM, E. Zur funktionellen Bedeutung der Cyanose, Zeitschr. f. klin. Med., Vol. 108, p. 248.

A Case of Cyclic Agranulocytosis.

By

OLGA IMERSLUND, M. D.

The etiology and pathogenesis of agranulocytosis or granulocytopenia, are still debatable problems. The name itself, of course, is purely morphologically descriptive, and the essential criterion is the complete or almost complete disappearance of the neutrophils in the blood with intact erythropoiesis and thrombocytopoiesis.

Most workers are now agreed that the essential cause of agranulocytosis, especially the acute and subacute forms, is an anaphylactic crisis of the myeloid system, a crisis that can be elicited by a toxic agent emanating from infection or drugs. There are also, more rarely, true toxic forms for which a direct infectious or chemical impairment of the myelopoiesis is held responsible.

The hypersplenic forms, syndromes with splenomegalia and peripheral granulocytopenia, are thought to be caused by an inhibitive action of the spleen upon the bone-marrow (REISSMANN) or to an increased leucolysis in the spleen (WISEMAN and DOAN).

»Begleitagranulocytosis» are those resulting from bone-marrow disease.

Whether endogenous factors such as endocrine disturbances or disturbances of the central hormonal control are able to provoke an agranulocytosis, is far from clear (ROHR).

In the literature a few cases are reported in which considerable degrees of granulocytopenia have appeared at regular intervals and without any demonstrable cause.

The most elaborately described among these is a patient whose blood picture was followed for years and who gave rise to a series of contributions from several authors. The case was described first by LEALE, 1910, then in 1930 by RUTLEDGE, HANSEN-PRÜSS and THAYER. The patient was a boy who had been afflicted from the age of 2 1/2 months with recurrent attacks of fever, furunculosis and granulocytopenia, at first only occasionally with oral ulcerations. After autogenous vaccines the furunculosis disappeared, but the attacks of fever and granulocytopenia continued at intervals of about three weeks. The granulocytopenia consisted essentially in a reduction of the segmented neutrophiles, while the eosinophiles were increased, myelocytes being already seen at the onset of the symptoms. At 23 years of age the patient had diabetes insipidus and a couple of years later, in 1933, THOMPSON found that the elimination of prolan and folliculin followed a cyclic course in a manner similar to that in menstruating women. The number of neutrophiles was lowest at that point of the folliculin elimination curve, which corresponded to menstruation in women.

Another case is reported by DOAN, 1932. A woman of 18 years who at intervals of three weeks had attacks of neutropenia with mild general symptoms. These attacks were not related to the menstrual cycle. The case was followed for three years.

A similar case was described by EMBLETON in 1936, a woman of 43 years who at intervals of 17—20 days had ulcerations in the mouth attended by fever and malaise. Together with the ulcers there was a depression of the neutrophiles to a very low percentage, but at the same time there was a distinct fall in the number of red blood cells as well as in the hemoglobin content. Here, too, there was no relation to the menstrual cycle.

In these cases the discussion has turned upon whether a cyclic infection or an endocrine disturbance was the cause of the periodical blood changes. RUTLEDGE, HANSEN-PRÜSS and THAYER put forward the theory of a cyclic infection in their patient, possibly originating from the oral cavity. They treated the stomatitis that the patient also exhibited in the intervals between the neutropenic attacks, but this had no effect upon the blood changes. On account of the resemblance the periodicity had to the menstrual cycle GEORGE MINOT, who was also consulted, raised the question of endocrinous disturbances as the cause. At 20 years of age this patient

exhibited certain signs that suggested disturbances in the functions of the pituitary body or in the sexual organs. He was treated with extract of the anterior pituitary lobe, but without effect, and at 23 years of age he got the above-mentioned diabetes insipidus.

DOAN contends that in his patient »the phenomenon is probably not of bone marrow origin» and considers that an intrinsic factor determines the origin of the morbid picture.

D. EMBLETON claims that in his patient the exceedingly regular fall and rise in the number of leucocytes tallies with the life-cycle of a parasite.

Our patient presents a picture that in many points resembles the first case reported from America. There was however no diabetes insipidus.

The patient, a warehouse assistant aged 16 years, was admitted to the hospital on August 13th, 1941. He entered during an attack of a disease from which he had been suffering since he was 14 months old. His history ran as follows: No similar affection is known in other members of the family, no blood disease, no diabetes, epilepsy or asthma. The patient's father and three uterine brothers and sisters 21—27 years of age are healthy (the father is only the patient's father). His mother is physically healthy, but has always been somewhat nervous. All deliveries and labours had followed a normal course.

His mother was 34 years and his father 41 when the patient was born. He was born at term, birth-weight 3 750 gms, breast-fed until one year old. There was a short supply of vegetables and fruit the first year, and his food has also subsequently been somewhat poor in vitamin C. He was given no cod-liveroil the first year, but has often taken it since. His development was stated to have proceeded »normally». He had gone to school for seven years, where he had not displayed any particular ability, though he had never been kept back in a form.

He has always been liable to catch cold with coughs and nasal catarrh, and casually contracted wounds have been prone to become inflamed, this not being the case with his brothers and sisters. In 1929, from Jan. 13 to Febr. 4, he was attended at the Surgical Department for *pararitum digiti II manus sin. cum lymphangitis et abscessus*, and afterwards had a flexion contracture of the index finger. He passed through a *pertussis* at

the age of 1—2 years, doubtless after he had begun to have ulcers in the mouth. In 1931, from March 15 to April 21, he was attended at the Gothenburg Hospital for Epidemic Diseases under the diagnosis of *Diphtheria + Otitis med. + Nephritis + Myocarditis*. On discharge there was no murmur over the heart, and nothing pathologic in the urine. In 1935, July 8—16, he was treated at the Gothenburg Hosp. for Epidemic Diseases for *morbilli* and *pneumonia*. No murmurs were heard over the heart.

Since he was 14 months of age he has fallen ill at intervals of about three weeks with slight shiverings, anorexia, and general malaise, and after a couple of days small, tender ulcers have arisen in his mouth, mostly on the sides of the tongue, the inside of the cheeks, and on the lips. The ulcerations have been accompanied by fever, and he has often felt so ill that he has had to stay in bed. The temperature has followed a rising course, reaching maximum as a rule four days after the onset of ulceration, when up to 41° C has been registered. On the fifth day the temperature has usually commenced to fall concomitant with an improvement in the general condition, but the patient has often felt a little unwell for some days afterwards, whereupon he has felt quite well until the next attack. The ulcers have mostly healed after a week, although it has happened that deep ulcers have remained until the next attack has come. Especially during the first few years of the disease he had several ulcers (up to seven or eight) at a time and was rather pulled down under the attacks. Dr. Landau, of Gothenburg, whom he consulted several times during the earlier attacks, states that these were also accompanied by a considerable enlargement of the cervical glands especially under and behind the angle of the jaw, sometimes so pronounced as to give the impression of a swelling of the parotid glands. During the last two years only a couple of ulcers have usually appeared and he has mostly been up and about during the attacks. Between the autumn of 1939 and January, 1940, he had no ulcers for two or three months and felt quite healthy during this period. Otherwise the symptoms have appeared about every three weeks. There have been no ulcers on the genitalia, and no symptoms of any eye disease.

Before his disease began at 14 months of age he had not, as far as could be ascertained, had any other drugs than a little cough-syrup now and then, bought at a drug store without a prescription. For his malady he has consulted many physicians, and many remedies have been tried. He has never taken soporifics, and has never taken any other analgetics than acetylsalicylic

acid. Injections of his own blood and light treatment have been tried. The drugs he has taken off and on during recent years have, it would appear, been general tonics, without iron or arsenic, and various vitamin preparations. Locally, on the ulcerations, a silver nitrate stick has occasionally been applied.

On account of the attacks and because at the same time he had large adenoids and large tonsils an *abrasio* pharyngis was performed when he was seven years of age, and when he was eight a *tonsillectomy*. The attacks continued, however, quite unchanged after these two operations.

For his ulcerations he was treated at Holterman's Hospital for Cutaneous Diseases from April 14 to June 11, 1934. While there he had attacks every 19—23 days.

Two days before entering our hospital he fell ill again with malaise and slight shiverings, but kept at work. On the morning of the day of admission he got a small sore on his tongue. During the forenoon he swooned a couple of times and was brought direct to the hospital. He had then scarcely eaten at all that morning owing to his ulcerated mouth. He had not previously swooned during the attacks.

He has had no micturition difficulties. During the attacks there has occasionally been a tendency to diarrhoea.

Examination Aug. 13, 1941.

A somewhat pale and debilitated young boy, whose appearance corresponds to his age. Leptosomic habitus. Weight 53.2 kg, height 175 cm. Well developed musculature. Normal hair and beard growth. (Has shaved himself of late). Voice of a full-grown man. Some acne efflorescences on face. An infected sore the size of a pea on right ring-finger.

The patient complained of soreness in the whole mouth, and there was a foetor ex ore of an uncharacteristic nature. Good orientation in time and space.

Temperature 39.3° C, pulse 106, regular. Blood pressure 115/70. The tongue had a thick greyish coating but was moist. Its lateral margins were peculiarly irregular, scarry, partly with the impressions of the teeth. *On the tip of the tongue there was a sharply cut, superficial ulcer .2—3 mm in diameter, with a yellowish covered base surrounded by a red halo. There was rubor all over the oral mucosa and the pharynx. The mucous membrane of the lips was small-grained, uneven, scarry; buccally less so. Other findings were a mild gingivitis with red and readily*

bleeding papillae, a carious tooth, and several filled teeth. Under the mandibular angle and in the submental region were some *mildly tender glands* up to the size of a cherry. No enlarged glands were found in the axillae or in the groin.

Over the base of the heart a faint systolic murmur was heard. Otherwise nothing pathologic was detected at the examination of the organs. The liver and spleen were not palpable. There was no increased splenic dullness. The testes were well developed as in an adult male. Hair growth on the pubes with suggestion of vertical limitation upwards. No enlargement of the thyroid gland.

The neurological examination also gave a negative result.

Urine: Bright, golden-brown, sp.gr. 1015. No albumin (Heller): no sugar (Almén); no sedimentation.

Hgb 90 per cent. Sed. rate (micro) 7 mm one hour reading.

A blood count on Aug. 14 showed: *white cells* 8600. *Diff.*: *eosinophiles* 1 %, *segmented neutrophiles* 6 %, *lymphocytes* 84 %, *monocytes* 9 %.

X-ray examination on Aug. 14 of the nasal sinuses showed a thickening of the mucous membrane in the left maxillare sinus.

Otological consultation on Aug. 16 (Ear, Nose and Throat Department of Sahlgrenska Hospital, Dr. Lundberg): Nose. — Mucous membrane slightly red and swollen. No pathologic secretion. Puncture of right antrum of Highmore: Pale yellow-tinted, clear fluid, no suppuration. Pharynx: Tonsillectomized, no remnants. Epipharynx free. Ears. — Tympanic membranes scarry, inbulging; otherwise normal. The patient has, accordingly, no purulent sinusitis. The nature of the mucosal swelling is difficult to interpret (allergic?, inflammatory?). Later X-ray controls during and between attacks have not, however, disclosed anything pathologic in the nasal sinuses.

The temperature was afebrile the day after admission, and the general condition improved rapidly. The mouth became less sore, and the mucosal rubor declined. At the same time there was a rapid increase in the number of neutrophiles. A blood count on Aug. 17 showed: Hgb. 90 %, red cells 4.7 millions, white cells 6400, thrombocytes 248 000. *Diff. count*: *Eosinophiles* 4 %, *neutrophilic myelocytes* 3 %, *neutrophilic staff-cells* 2 %, *neutrophilic segmented* 22 %, *lymphocytes* 57 %, *monocytes* 12 %.

Five to six days after admission the patient felt quite well. The ulcer on the tongue healed in the course of a week, as also did that on the right ring-finger. The glands in the submental

region diminished but several indolent glands the size of a bean remained at the angle of the jaw.

The patient's condition was subsequently followed by blood examinations, first in the ward where he lay until October 4th, then in the out-patient's department. During his stay in hospital 200 of the white cells were counted at every differential count, later 500.

During the whole time a fall in the number of neutrophiles has occurred at intervals of about three weeks. When the number has

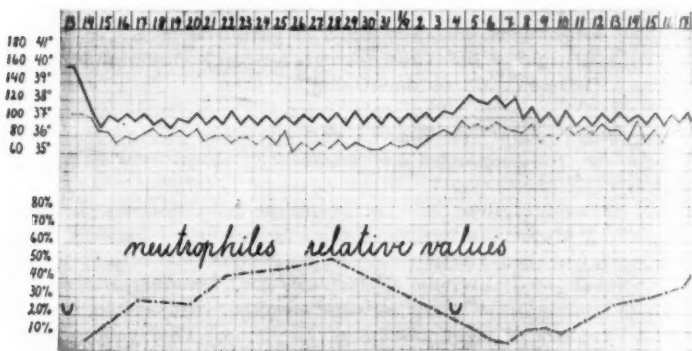


Fig. 1. Temperature, pulse rate and relative values of neutrophils during a period of the patients stay in the hospital. U = appearance of the ulcerations.

fallen very low the symptoms which have afflicted the patient at regular intervals since he was 14 months old have been more or less present — general malaise, headache, ulceration of the mouth, elevated temperature. These symptoms, however, have varied very much.

Besides the ulcer observed on August 13 the patient had ulcers in the mouth on September 4, September 26, October 14, November 3, November 24, January 26 (See Curves). No ulcers appeared during the other neutropenic periods. On December 22 he contracted a bad cold, and as Christmas also came just then, no blood examination was made on that occasion. Even though ulceration did not occur during the other neutropenic attacks, there arose a more or less pronounced swelling of glands, a mild furring of the tongue, and the patient had the sensation of a bad taste in the mouth and felt more or less unwell. Since the beginning of January the subjective symptoms have not been

more severe than that he has been able to keep at work even during the attacks.

The ulcers have begun as small, yellowish, slightly raised spots surrounded by a red halo. After a few to 24 hours these spots have become small ulcers. The spots and the ulcers may have appeared before the lowest number of neutrophils had been reached, or they may have come during the period of greatest neutropenia. To begin with the ulcers have been coated with a yellowish adherent deposit and have been superficial. Later they

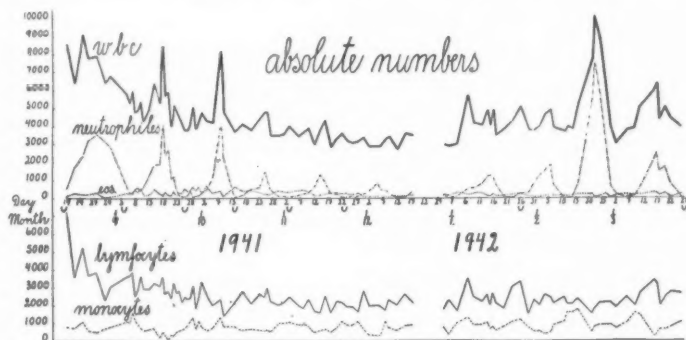


Fig. 2. U = appearance of the ulcerations. No observations from 17th to 29th of December 1941.

have increased in size and depth, sometimes exceeding the size of a pea, and at the same time the coating has become more pulpy and more loosely attached. The ulcers themselves have not been infiltrated, but on occasion there has been a marked elevation of the adjacent mucosa, especially on the lower lip. When the ulcers heal, the coating and the red halo disappear. They leave more or less visible small scars.

During the remission intervals a mild gingivitis has always existed, even after treatment with ascorbic acid, which was tried because the patient's serum content of this acid was rather low. In addition, the buccolabial mucosa has kept irregularly small-granular, and the scar-like changes on the side of the tongue have persisted. These changes may presumably be interpreted as scars left by previous ulcerations.

When the neutrophils have begun to decrease in number, the monocytes have most frequently increased in number. Their absolute number has in some cases considerably exceeded the

upper limit of the normal. The monocytes have presented a normal appearance and on peroxidase staining have shown fine granules. During the neutropenic periods there has sometimes been a relative increase of the eosinophiles, but their absolute number has rarely exceeded the upper limit of the normal. The number of basophiles has remained within the normal limits. The lymphocyte count was fairly elevated during the first few days of the observation period, but since then the number has kept within normal limits. Plasma-cells have invariably been present, even when the number of neutrophiles has been the most normal, the maximum having been 2—3 per cent.

The most pronounced neutropenia has lasted three to four days, and during this period the neutrophiles have sometimes dropped to below 1 per cent. When the number has commenced to rise again, a shift to the left has occurred, the more pronounced the higher the number reached by the neutrophiles in the intervals, with an increase especially of the staff-cells along with the appearance of myelocytes and metamyelocytes. The shift to the left, however, has never been particularly great. Solitary metamyelocytes have also been seen, even when the number of neutrophiles has not been on the rise.

As will be seen from the curves, the number of neutrophiles has not always risen to the normal. From the end of October to the beginning of January, 1942, there was a mild leucopenia even in the intervals, and especially during this period but also during others the number of neutrophiles was low in the intervals. Whether incidental infections such as small whitlows or colds, which he contracted several times, had any significance for the height to which the neutrophiles rose in the intervals, cannot be decided. At the beginning of December, for instance, he had a severe cold with coughing and nasal catarrh, but the number of neutrophiles was fairly low in this remission interval. At the end of February, 1942, he also had a bad cold, but then the white blood cells rose right up to 10 200 with 73.6 % neutrophiles.

Sternal puncture was performed during the neutropenic attacks as well as when the blood picture was most normal. The first sternal marrow specimen was taken on September 6, i.e. during the second neutropenic attack covered by the period of observation. Dr. Nordensson, who analysed the sample, reports: *»Specimen rich in cells. In the myelopoiesis considerable shift to the left with signs of a block after the myelocytes. Mature myeloid cells obviously rare. Brisk erythropoiesis. Megakaryocytes somewhat increased. Hyperplastic reticulum with increase of plasma-cells. Blood sample:*

Considerable increase of normal monocytes. Diagnosis: Blood and marrow findings as in malignant granulocytopenia."

The second sternal sample, taken on Sept. 18 (48 % neutrophils in blood), and the third, taken during the following neutropenic attack, showed a differential count as follows:

	Sept. 18 Per 100 W.B.C.	Sept. 27 Per 100 W.B.C.
Reticulum cells:		
Macrophages	0.2	0.7
Plasma-cellular	2.1	3.2
Lymphoid	1.5	9.4
Pro-erythroblasts	0.3	0.5
Erythroblasts:		
Basophilic	4.2	10.1
Polychromatic	14.8	47.8
Oxyphilic	2.1	24.9
Megakaryocytes	0.3	0.3
Mitoses	0.2	1.6
Undefined cells	0.7	1.9
	%	%
Myeloblasts	1.5	4.6
Promyelocytes	1.3	21.4
Neutrophils:		
Myelocytes	1.7	6
Metamyelocytes	2.5	0.6
Staff-cells	24	0.7
Segmented	29	0
Eosinophiles:		
Myelocytes	1.7	9.8
Metamyelocytes	0.2	2
Staff-cells	0.9	0.8
Segmented	2	4.7
Basophiles	0	0
Monocytes	6.7	10.9
Lymphocytes	28.5	38.5

Myelogram (according to ROHR).

After adrenalin injections during an attack (1 mg adrenalin subcutaneously, counting and differential counting after half an hour) it has been a decided increase in the absolute numbers of lymphocytes, but no change in the granulocytes and monocytes. After injection during a free interval it has been a decided increase in the absolute numbers of lymphocytes, of granulocytes and of monocytes (differential count as before the injection).

The red blood cells and the thrombocytes have not exhibited any cyclic variation. Their numbers have remained within the normal limits all the time. The same applies to the percentage of hemoglobin and reticulocytes. No abnormalities have been detected in the red cells, no nucleation, no anisocytosis or polychromasia. Their diameter and osmotic resistance have shown normal conditions. The bleeding time and coagulation time have been normal. The micro-sedimentation rate varied during hospital stay between 2 and 8 mm in one hour. During the same period urinary tests for albumin (Heller) and sugar (Almén) were negative, and no formed constituents were found in the urine on microscopical examination. Hammarsten's reaction for biliary pigments was negative, as was also the diazo-reaction. There was a varying diuresis of between 600 and 1 500 c.c. per 24 hours during hospital stay. Strauss's dilution and concentration test showed a variation in the specific gravity of between 1 002 and 1 030 and normal elimination. The urinary chloride values per 24 hours were 11.33 gm on Sept. 21 and 13.53 gm on Sept. 29.

Ewald's test meal on Aug. 30 yielded 44 c.c. of well digested gastric contents, congo +, HCl/T. ac. = 48/71.

The metabolic values were normal during neutropenic attacks as well as in the remission intervals.

X-ray examination of lungs and cranium gave a negative result. Nor was anything pathologic found on X-raying the teeth.

E. C. G. Aug. 23, Sept. 21 and 27: Nothing pathologic.

Examination of the eyes by the eye specialist revealed astigmatism, otherwise normal conditions.

Scrapings from the ulcers showed on cultivation anhemolytic streptococci and hemolytic staphylococci. In direct preparations from ulcers and gingiva sparse spirochaetes and fusiform rods were occasionally found.

A specimen from an ulceration on Sept. 30 was examined for herpes virus (Hygienic-Bacteriological Institute, Upsala, Dr. Sven Gard) in the following manner: Two rabbits were inoculated upon the cornea with material and were kept under observation for the appearance of keratitis and encephalitis. No signs of infection appeared

during the observation period of four weeks. Five mice were inoculated intracerebrally and were watched during four weeks. No trace of encephalitis was observed. Five mice were inoculated intratesticularly, after which transmission from testis to testis was carried out twice. Material from the last transmission was thereupon inoculated intracerebrally upon five mice, which during an observation time of two weeks did not exhibit any signs of encephalitis. The results obtained from these inoculation experiments were accordingly negative. It should be mentioned, however, that the transport from Gothenburg to Upsala took two days, and to ensure reliable results it is desirable to inoculate absolutely fresh material.

Blood cultures Sept. 5 and 29, Oct. 14 showed no growth. In a blood culture of Sept. 26 and a culture from the bone marrow of Oct. 14 Gram-positive micrococci grew in long chains, but at the same time there was an abundant growth of *B. subtilis*.

No parasites could be detected in thick films from blood and bone marrow. Nor was it possible after lengthy Giemsa staining to detect any cell-inclusions or elementary corpuscles in thick films from blood and bone marrow, or in direct specimens from the ulcers. No parasites or parasite-eggs were found in the faeces. Nor could typhus, paratyphoid, Gärtner's or dysentery bacilli be demonstrated in cultivations from the faeces. Widal's reaction for typhus, paratyphoid, Gärtner's and Bang's bacilli during and between the neutropenic attacks was likewise negative.

Paul and Bunnell's reaction on Aug. 18, Sept. 6 and Oct. 1 was negative.

The Wassermann, Kahn, Müller-Ballung, and Meinicke Clearing tests were negative during the neutropenic attacks. In the intervals the Wassermann and Kahn tests were negative, while the Müller-Ballung and Meinicke Clearing reactions were weakly positive. The Bacteriological Laboratory of Sahlgrenska Hospital report »Probably non-specific reaction».

Mantoux's 1 mg test was negative. Frei's reaction (with Frei's antigen) was negative.

The ascorbic acid content per 100 c.c. of serum (method of Dr. M. Odin with photocell) was 0.18 mg. on Sept. 8, 0.26 mg. Sept. 20, 0.26 mg. Sept. 29, 0.24 mg. Dec. 29, 0.64 mg. March 2, 1942 (during administration of 100 mg. ascorbic acid daily).

The fasting blood sugar on Aug. 21 was 80 mg. per 100 c.c. On Oct. 2 the glucose tolerance curve was normal.

Calcium per 100 c.c. serum: 10 mg. on Sept. 25, 10 mg. Sept. 30, 9.6 mg. Feb. 3, 1942.

Cholesterol per 100 c.c. serum: 203 mg. on Sept. 20, 175 mg. Sept. 26, 163 mg. Sept. 29.

Chlorides per 100 c.c. serum: 580 mg. on Sept. 20, 570 mg. Sept. 25, 580 mg. Feb. 3, 1942.

Citric acid per 1 c.c. serum: 25.7 γ on Sept. 6, 24.6 γ Sept. 29, 24 γ March 3, 1942 (normal content = 20—28 γ).

Phosphatase units per 100 c.c. serum: 6.8 on Sept. 6, 6.8 Sept. 29, 7.7 March 3, 1942 (normal value = 2—8).

Icterus index according to Meulengracht: 1:5 on Sept. 6, 1:7 Sept. 9, 1:3 Sept. 13, 1:6 Sept. 29, 1:4 March 3, 1942.

Anorganic phosphorus per 100 c.c. of blood: 3.3 mg. on Sept. 25, 3.2 mg. March 3, 1942.

The prothrombin index (Quick-Lehman's micromethod) was 88 on Sept. 7, 93 on Sept. 13.

Non-protein nitrogen in 100 c.c. blood: 32 mg. on Dec. 9, 35 mg. Feb. 3, 1942.

On Sept. 27 the serum albumin was 4.7 % and the serum globulin 1.9 %.

On March 22, serumalbumin 4.8 %, serumglobulin 2.9 %.

Fibrinogen: 0.21 % on Sept. 12, 0.19 % Sept. 27, 0.22 % Feb. 5, 1942.

Iron in 100 c.c. serum: 37 γ on Sept. 8, 59 γ Sept. 19, 82 γ Sept. 26, 62 γ Sept. 30, 36 γ Oct. 9, 98 γ Nov. 28 (during iron treatment), 30 γ Dec. 29 (iron medication withdrawn Dec. 27), 50 γ Feb. 6, 1942.

Uric acid per 100 c.c. blood: 2.6 mg. on Oct. 2, 3.3 mg. Nov. 1, 3.2 mg. Nov. 3, 3.2 mg. Dec. 9.

To investigate whether, as in the first case reported from America, there were signs of disturbances in the function of the pituitary body in this case, *prolan* and *folliculin* titrations were performed on the patient's urine. The tests were carried out at the Hormonal Laboratory, Women's Clinic, Lund (Professor Westman).

A 24-hours sample was first sent of the urine from an interval between two neutropenic attacks while the number of neutrophiles was at its highest, and then a sample from the succeeding neutropenic period. When the results of these were received, it was decided to test the urine every other day during a cycle. When the patient came in the mornings with the urine he had collected the preceding 24 hours, his white blood cells were counted and a differential count was made. The result of the hormone tests correlated to the blood counts are submitted below.

Date 1941	Folliculin per 1 000 gm urine in mouse units	Prolan per 1 000 gm urine in mouse units	24-hours urine in c.c.	W.B.C.	Per cent Neutro- philes
20/9	Less than 20	Less than 40	1 325	5 900	47
26 9	Abt. 40	Less than 40	1 500	3 800	2.5
8/11	Less than 20	Less than 21	2 100	3 400	7
10/11	Less than 20	Less than 21	1 100	3 900	10
12/11	Abt. 50	Less than 27	860	3 000	21
14/11	Less than 20	Less than 13	1 075	3 700	36.5
16/11	Less than 20	Less than 13	940	4 300	18.3
18/11	Less than 20	Less than 21	700	2 800	9.8
20/11	Abt. 40	Less than 21	980	3 300	3.8
22/11	Not fully 20	Barely 31	840	3 600	1
26/11	Barely 20	Less than 21	1 020	3 100	1.8
28/11	Barely 20	Barely 28	850	3 200	4

With reference to these tests the following facts should be noted: In the case of the two first samples titrations were not made on less values than 40 mouse units. At the prolant titration on the sample of Nov. 12 the animals in the 21-M.U. titre group died. The sample of Nov. 24 was destroyed during transit to the Laboratory.

The Hormonal Laboratory states in reference to the result of the titrations that normal values of folliculin for a boy of 16 years ought to be less than 20 M.U. of folliculin per litre of urine, and that the three values of 40, 50 and 40 M.U. folliculin per litre urine (in samples of Sept. 26, Nov. 12 and Nov. 20) may be regarded as pathological limit values. Whether the 31 M.U. and 28 M.U. of prolant per litre urine in samples of Nov. 12 and 29 are to be considered as pathological, is difficult to decide even though these values border on the pathological, since titration values are individual within certain limits. (The normal value for men is less than 20 M.U. of prolant per litre urine).

The case under consideration here is thus one whose most characteristic feature is the appearance in the blood of a neutropenia that follows an approximately three weeks' cycle. Coincident with the neutropenia in the blood there are changes in the bone marrow resembling these in malignant granulo-

cytopenia, with arrested neutrophile development in the myelocyte-promyelocytic stage. The constant cyclic variations go on in both blood and bone marrow. In the course of about three weeks the neutrophiles sink to a minimum and rise to a maximum. There is every reason to believe that the patient has been the subject of this pathologic cycle since the age of 14 months. Ulcers in the mouth, rise of temperature, and other general symptoms are common clinical signs in agranulocytosis, as also is enlargement of the cervical glands.

In our patient the neutropenia has seemingly made its cyclic appearance without any exogenous influence. Gram-positive cocci in chains were certainly found in one blood culture and in a culture from the bone marrow, but the simultaneous presence of *Bacillus subtilis* points to the whole having been secondary contaminations. Chronic sepsis may presumably be excluded as cause of a morbid state of such long standing with a quite unaffected general condition in the intervals, an entirely unaffected erythropoiesis, and normal development in other respects. That a luetic infection should be responsible for the morbid picture is also, it may be taken, rather improbable. The Wassermann reaction was negative in the mother.

It cannot of course be ruled out that some unknown cyclic infection, possibly with a virus, and possibly starting from the oral cavity, may have been the cause of the intense periodical depression of the neutrophiles. As is known, virus as a cause of ulcerations and aphthous sores in the oral cavity has been under discussion in recent years, especially herpes virus. Lengthy and exhaustive bacteriological investigations including search for virus would be required to be able to rule out an infectious etiology.

No sign of splenic affection has been demonstrated.

No evidence of familial occurrence has been found in this case. The blood picture of the patient's parents and his three brothers and sisters have been normal.

A peculiar feature is that both in our patient and in the other cases reported of the occurrence of cyclic neutropenia without any

demonstrable cause the changes follow a cycle of about three weeks. This would seem to suggest that there is something common in their etiology and pathogenesis, and that possibly we have here a disease sui generis in spite of there being many differences in other respects between the cases.

In our patient clinical and laboratory routine examinations disclosed no signs of endocrinous disturbances. The results from the prolan and folliculin titrations on the urine were however doubtful, values bordering on the pathologic being obtained in a few instances.

It may also be discussed whether there is a primary disturbance of some blood-regulating centre. The regulation of the composition of the blood takes place through the interplay of endocrinous and autonomic-nervous factors, and the individual links in this interaction are but little known. HOFF and some Japanese authors have sought to see a centre for this regulation in the tuber cinereum. Little is yet known of the functions and relations of the diencephalohypophyseal system. The finds in Thompson's patient viewed in conjunction with the doubtful prolan and folliculin titres found in our patient might lead one to surmise a disturbance in some such centre. But this would merely be conjecture. Moreover, the investigations of HOFF and the Japanese workers do not rest on sure ground. In the other cases, who were women, the condition was unrelated to the menstrual cycle. In these cases there were no reports of hormone titration.

Still, this three weeks' cycle so reminiscent of a menstrual cycle is a peculiar feature.

It may also be taken under consideration whether this three weeks' cycle has any relation to the length of life of the white blood corpuscles. Little is known as to the duration of life of these cells, in contrast to that of the red cells. Nor is it known whether the different white cells, granulocytes, lymphocytes and monocytes, have the same length of life.

Another interesting point is that so few similar cases have been reported. RUTLEDGE, HANSEN-PRÜSS and THAYER believed

that the state was commoner than supposed, attention not having been directed to it.

Before the cyclic blood changes had been detected in our patient, the first thought was the case bore a strong resemblance to some of the cases which have been reported as *ulcus neuroticum oris* or *peradenitis mucosa necrotica* with regular recurrent ulcerations in the mouth. Some of these reports gave no blood findings or only the result from a single examination. Can any of these be cases of cyclic agranulocytosis?

The low serum iron found in our patient may very well be regarded as a link in the symptom complex. No cycle was demonstrated in the fluctuations of the iron content. During iron medication it rose to 98 per cent., but dropped again immediately the iron was withdrawn.

The therapeutic measures employed had no influence on the cyclic changes in the blood. The non-appearance of ulcers and the somewhat milder manifestation of the general symptoms during the neutropenic attacks in especially the latter part of the observation period need not, either, be attributed to the treatment, as the disease had been of a milder character the last two years.

Care of the patient's mouth was the first thing to receive attention. A carious tooth was extracted, tartar on the teeth was removed, and the patient was given instructions for the cleaning of his teeth.

In view of the resemblance to the cases described as *peradenitis mucosa necrotica* and *ulcus neuroticum oris*, and the reported improvement of these following repeated smallpox vaccinations (WOODBURNE), the patient was vaccinated four times with different vaccine lymphs at intervals of one week. He stated that he had been vaccinated at seven and eleven years of age without »taking». The first vaccination (Sept. 9) of the present series took fairly strong effect, regional gland-swelling and pustule-formation with umbilication after six to nine days. The white blood cells began to rise at the same time. Whether the vaccination can have had any influence on the rise of the leucocytes to 8 500 on Oct. 9 is not known.

The day after, however, they had dropped to 4 800 (see curve) without any change in the rest of the symptoms attending the vaccination, and, moreover, the next neutropenic attack came at the expected time.

The patient was also given injections of pentnucleotide, liver extracts and iron by mouth, and an ample supply of vitamins, especially B and C.

May 15 1942. Applied after the correction: The neutropenic attacks have continued at intervals of about 3 weeks. He got ulcerations in the mouth the 27th of March and 18th of April. In connection with the ulcerations of March 27th he got a high temperature and was kept in bed for 6 days.

Summary.

After a brief reference to three previously reported cases of cyclic neutropenia without any demonstrable cause, an account is submitted of a similar case, a boy aged 16 years who from the age of 14 months has had attacks at intervals of three weeks with ulcerations in the mouth, rise of temperature, and general malaise, but with milder symptoms the last two years. During nine months' observation these attacks coincided with a neutropenia in the blood and, in the bone marrow, with an arrest in the development of the neutrophiles at the myelocyte-promyelocytic stage. In the remission intervals a mild leucopenia and low neutrophile count persisted on solitary occasions. Titrations of the urine for hormones showed an occasional folliculin and prolactin value that bordered on the pathologic. A constant finding was low serum iron, which rose to normal during iron-treatment but immediately fell again on withdrawal of this medication.

With reference to the cause of the pathologic picture a cyclic infection or a primary disturbance of the endocrinous and central nervous regulation of the blood has been discussed. It is pointed out that the neutropenia also followed an approximately three-weeks' cycle in previously reported cases, and that the condition may be a disease sui generis that is

commoner than is thought. Attention is drawn to its resemblance to cases described as periadenitis mucosa necrotica and ulcus neuroticum oris.

No effect on the morbid state was obtained from reiterated smallpox-vaccinations, pentnucleotide injections, administration of liver extracts and iron, and a plentiful supply of vitamins B and C.

References.

- BIELING, R.: Die Viruskrankeiten des Menschen 1941. — DOAN, C. A.: J. A. M. A., 99: 194, 1932. — —: Bone marrow, in Hal Downey: Handbook of haematology, 3: 1389, 1938. — EMBLETON, D.: British Medical Journal, 1258, 1936. — —: Proc. Royal Society of Medicine, 30: 980, 1937. — HOFF, F.: Klinische Wochenschrift, 638, 1938. — LEALE, M.: J. A. M. A., 54: 1854, 1910. — LÖBLOWITZ: Archiv f. Derm. CII: 191, 1910. — PLUM, P.: Clinical and Experimental Investigations in Agranulocytosis, 1937. — REISSMANN: Medizinische Welt, 12: 16, 1938. — ROHR, K.: Helvetia medica acta 6: 610, 1939. — —: Das Menschliche Knochenmark, 1940. — RUTLEDGE, B. H., HANSEN-PRÜSS, O. C., THAYER, W. S.: Bull. John Hopkins Hospital, 46: 369, 1939. — SCHULTEN, H.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie, 1939. — THOMPSON, W. P.: New England J. Med. 210: 176, 1934. — WISEMAN, B. K., DOAN, C. A.: Journ. clin. invest., 18: 473, 1939. — WOBBURNE, A. R.: Arch. Dermat. Syph., 43: 543, 1941.

Ein Fall von Thrombopathie.¹

Von

HUGO JELKE.

Durch die Wegbahnungsarbeit der allerletzten Jahrzehnte in dem fast undurchdringlichen Gestrüpp, welches die hämorrhagischen Diathesen bildeten, haben unsere Kenntnisse über diese Zustände eine wesentliche Erweiterung erfahren; eine Reihe neuer Krankheitsbegriffe wurden geschaffen, und es konnte eine Systematisierung dieser äusserst heterogenen Krankheitsgruppe durchgeführt werden, wenigstens in gewissem Umfang auf ätio-pathogenetischer Grundlage.

Die Bezeichnung »hämorrhagische Diathese« bezieht sich bekanntlich sowohl auf eine abnorme Blutungsneigung wie auf die sichtbaren Manifestationen derselben. Eine derartige Diathese kann auf drei grundsätzlich verschiedenen Wegen in Erscheinung treten, wobei folgende Faktoren die wesentlich wirksamen sind: mangelhafte Blutgerinnung, abnorme zytologische Zusammensetzung des Blutes und herabgesetzte Resistenz der Kapillaren². Als Beispiele von hämorrhagischen Diathesen

¹ Im wesentlichen nach einem auf der Tagung der Pädiatrischen Sektion im Krankenhaus Samariten am 13. März 1942 gehaltenen Vortrag.

² Das Vorkommen spezieller Antikoagulationsfaktoren spielt in der Klinik als Ursache gesteigerter Blutungsneigung eine ganz untergeordnete Rolle, — ausser bei Überdosierung von Heparin bzw. Dikumarin. Die Gerinnungshemmung beim Peptonschock — und vielleicht auch beim anaphylaktischen Schock — soll indessen nach Ansicht von QUICK²⁴ auf der Anwesenheit von Heparin im Blute beruhen. Ein Fall von hämorrhagischer, von einem zirkulierenden, angeblich nicht mit Heparin identischen Antikoagulans verursachter Diathese (bei generalisierter Lymphdrüsentbc.) ist von LOZNER, JOLLIFFE und TAYLOR²⁵ beschrieben worden.

durch mangelhafte Blutgerinnung können die echte Hämophilie, der Morbus haemorrhagicus neonatorum und andere K-avitaminotische Zustände angeführt werden; hierzu dürfte auch die Purpura bei angeborener Afibrinogenämie oder bei erworbener Fibrinopenie gehören. Eine abnorme zytologische Zusammensetzung des Blutes gibt zu erhöhter Blutungsneigung bei beispielsweise essentieller Thrombopenie, Leukämie usw. Anlass, während die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Gefäße bei skorbutischen Blutungen und bei der anaphylaktoiden Purpura (SCHOENLEIN-HENOCH) der wesentliche Faktor ist. Die Natur hält sich ja aber selten an irgendwelche Schemata, und in Wirklichkeit findet man im Einzelfalle meist eine Kombinationswirkung verschiedener Faktoren. Dass eine Aufhebung der Blutgerinnung an sich nicht zu einer hämorrhagischen Diathese zu führen braucht, ist in Tierversuchen von u. a. JÜRGENS¹, JORPES² (6—10tägige Heparinisierung von Kaninchen) und MORAWITZ (mittels Hirudin, zit. n. CATEL³) nachgewiesen worden. Offensichtlich ist die Beteiligung eines Gefäßfaktors eine notwendige Voraussetzung dafür, dass eine mangelhafte Blutgerinnung und ebenso eine abnorme zytologische Blutbeschaffenheit tatsächlich eine gesteigerte Blutungsneigung bedingen können soll; d. h. wir haben, wie VAHLQUIST⁴ die Sachlage ausdrückt, mit einem Zusammenwirken von *Vitia sanguinis* und *Vitia vasorum* zu rechnen.

Dieser Faktor lässt sich selten näher definieren wie bei der Leukämie, wo die Gefäßwandungen durch Zellinfiltrate oder Toxine verändert sind. Gewöhnlich wird angenommen, dass ein gestörter Blutchemismus bzw. funktionell minderwertige Formelemente (speziell Thrombozyten!) einen deletären Einfluss direkt auf das Kapillarenendothel entfalten, mit Auflockerung und Brüchigkeit desselben als Folgen, wodurch sich sowohl spontan auftretende Blutungen als auch traumatische Hämorrhagien erklären lassen. Bei den letzteren ist nach SCHULTZ⁵ noch ein anderes Moment von Bedeutung, nämlich eine Störung der »Selbststeuerung« der Gefäße. Hierdurch bleibt die Kontraktion aus, welche normalerweise ein verletztes feinkalibriges Gefäß ziemlich vollständig unwegsam macht, eine Blockade,

die dazu führt, dass sich benachbarte Gefäßgebiete öffnen und das Blut von der Stelle der Verletzung ableiten.

Bekanntlich geht die normale Blutgerinnung dadurch vonstatten, dass das Prothrombin durch Thrombokinase bei Anwesenheit von Ca-Salzen in Thrombin übergeführt wird, welches seinerseits eine irreversible Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin bewirkt, worauf der Vorgang durch Retraktion des Gerinnsels unter Auspressung von Serum abgeschlossen wird. Zum normalen Verlauf dieser letzten Phase (der 3. Phase der Blutgerinnung) ist das Vorhandensein eines aus den Thrombozyten stammenden Retraktozyms (GLANZMANN⁶) erforderlich. Eine mangelhafte Gerinnselretraktion kann demzufolge (unter der Voraussetzung eines normalen Fibrinogengehalts) als Indikator für eine Funktionsstörung der Thrombozyten betrachtet werden, welche klinisch als gesteigerte Blutungsbereitschaft in Erscheinung tritt.

Über einen Fall von hämorrhagischer Diathese infolge einer solchen »Thrombasthenie« soll im folgenden berichtet werden.

Es handelt sich um ein jetzt 2 Jahre 8 Monate altes Mädchen, welches im vergangenen Jahre dreimal (27.5.—31.5, 27.7—18.8, 30.12.1941—10.1.1942) im hiesigen Krankenhaus zunächst wegen ausgedehnter Hautblutungen sowie einmal wegen schweren Nasenblutens stationär behandelt worden war. Die Eltern sind angeblich gesund. Die Patientin ist das jüngste von 6 Geschwistern. 1 ist ein jetzt 15jähriges Mädchen, gesund. 2, 3 und 4 waren vorzeitig geborene Knaben, welche sämtlich 8—18 Stunden nach der Geburt starben, nach Aussage der Mutter an »Lebensschwäche«. Dass dieselben irgendwelche Blutungssymptome aufgewiesen hätten, ist jedenfalls nicht bekannt. Das 5. Kind schliesslich ist ein jetzt 11jähriger Knabe, der seit 1935 an Zuckerkrankheit leidet (mit Insulin behandelt) und zur Zeit in einer Lungenheilstätte für Kinder wegen Hilustuberkulose stationär behandelt wird. Die Mutter hat möglicherweise eine leichte Neigung zu »blauen Flecken« in der Haut nach geringfügigen Traumen, hat aber sonst, ebensowenig wie die übrigen Familienmitglieder, keinerlei gesteigerte Blutungstendenz aufgewiesen. Auch in der sonstigen Verwandtschaft ist von einer solchen nichts bekannt. Blutsverwandtenehen sind, soweit sich das feststellen lässt, nicht vorgekommen.

Die Patientin wurde am 19.6.1939 rechtzeitig geboren und wog da 3720 g. Sie wies schon bei der Geburt eine Reihe von

Hautblutungen auf, welche 7 Stunden später erheblich zugenommen hatten, und nun wurde auch beobachtet, dass sie aus der Vagina blutete. 3 Tage später trat Bluterbrechen auf und am 6. Tage nach der Geburt Hämaturie. Bei den Injektionen, welche das Kind erhielt, wurde bemerkt, dass es aus den Stichkanälen lange und anhaltend blutete. Es entwickelte sich rasch eine schwere Anämie (Hb. 30 %, rote Blutkörperchen 1,26 Mill.) und der Zustand war geradezu bedrohlich. Sowohl weisses Blutbild wie Thrombozytenzahl waren bei einer Anzahl von Untersuchungen normal (abgesehen von einem etwas niedrigen Thrombozytenwert bei einer Gelegenheit, 142 000). Unter Behandlung mit wiederholten intravenösen Bluttransfusionen, intramuskulären Blutinjektionen sowie Ascorbitrin, Kalk und Ferro 66 besserte sich indessen der Zustand nach und nach, die Blutungen nach aussen hörten auf, wenn auch nach wie vor einige neue Hautblutungen auftraten, und die Blutwerte begannen zu steigen. Als die Patientin im Alter von 3 Wochen die Entbindungsanstalt verliess, hatte sie einen Hb.-Wert von 65 %, während die roten Blutkörperchen 3,4 Mill. betrugten. Ferro 66 wurde zu Hause weitergegeben.

Der Zustand war in der folgenden Zeit im grossen ganzen befriedigend. Das Kind erhielt 8 Monate lang die Brust, bekam Apfelsinensaft und C-Vitaminsublimat seit dem Alter von 4 Monaten und nahm gut zu, fast zu gut, so dass es im Alter von 5½ Monaten 8,2 kg wog. Es bekam die ersten Zähne im Alter von 6—7 Monaten, lief mit 12, und auch die geistige Entwicklung verlief normal. 9 Tage nach der Entlassung aus der Entbindungsanstalt suchte die Mutter mit dem Kinde die hiesige Poliklinik auf, eigentlich deshalb, weil sie einige Blutstreifen im Stuhl des Kindes bemerkt hatte. Das Kind sah da recht blass und mitgenommen aus, hatte aber nur etliche unbedeutende Petechien. Der Hb.-Wert betrug 56 % (Zeiss), die roten Blutkörperchen 2,81 Mill., die weissen 8400 mit 7 % eosinophilen, sonst war die Zusammensetzung normal. Es wurde Aufnahme ins Krankenhaus zwecks näherer Ermittlung empfohlen, da aber die Eltern hierauf nicht eingingen, war man gezwungen, dies aufzuschieben. Das Kind erhielt 20 ccm Blut (von der Mutter) intramuskulär, und bei der nächsten Untersuchung 1 Woche später waren die Blutwerte auf 70 %, rote Blutkörperchen 3,82 Mill. gestiegen. Die Anzahl der Thrombozyten betrug 355 000.

In den nächsten zwei Jahren sahen wir das Kind jeden oder jeden zweiten Monat in der hiesigen Poliklinik; einige Male waren kleine Blutbeimengungen im Stuhl bemerkt worden, bei einer Gelegenheit hatte es Erbrechen mit einem Blutstreifen gehabt. Der Allgemeinzustand war gut, aber das Kind wies praktisch

immer Hautblutungen auf, teils kleine, punktförmige Petechien, teils grössere Ekchymosen. Die Routineuntersuchung des Blutes ergab stets normale Werte, und was speziell die Thrombozyten betrifft, so hielten sich diese zwischen den Grenzwerten 170 000 und 355 000.

Erst im vergangenen Jahre bot sich die Gelegenheit, das Kind im Krankenhause zu untersuchen, wo es zweimal zunächst wegen Hautblutungen und einmal wegen schwerer Epistaxis stationär behandelt wurde. Es hatte dabei immer mehr oder minder zahlreiche Hautblutungen. Als es wegen Nasenblutens aufgenommen wurde, konstatierte man besonders gehäufte, 50-öregrosse und grössere Sugillationen, welche namentlich an Partien lokalisiert waren, wo die Haut direkt auf einer Knochenkante oder einem Knochenvorsprung aufliegt, wie am unteren Brustkorbrand, an den Spinae iliacae, der Symphyse (hier eine grössere Blutung in Form eines Dreiecks mit 4—5 cm langen Seiten), den Proc. spinosi usw. Diese Sugillationen, welche eine dunkel-graublaue Farbe hatten, fühlten sich bei der Palpation wie hart infiltrierte an (wohl infolge von Gerinnung des Blutes in den Geweben) und waren nicht von einer grösseren Zone mit verfärbter Haut umgeben. Neben den beschriebenen Ekchymosen lagen meist kleine, punktförmige, mehr hochrote Petechien vor, namentlich an den seitlichen Halspartien, volar an den Armen, stellenweise auch an den Unterschenkeln und in den Kniekehlen. Bei einer Gelegenheit handelte es sich, wie gesagt, um eine hartnäckige Sickerblutung aus der Nase, welche ca. 10 Stunden angehalten und zu einer recht ausgesprochenen Anämie geführt hatte, als das Kind in das Krankenhaus gebracht wurde, die aber nach Tamponade und intramuskulärer Blutinjektion (30 ccm) sowie Manetol ziemlich prompt zum Stehen kam. Irgendwelche Schleimhautblutungen sind sonst hier nicht beobachtet worden, insbesondere das Zahnfleisch ist stets blass und von fester Konsistenz gewesen. Der Ernährungszustand war gut. Die inneren Organe wiesen keine pathologischen Besonderheiten auf, und speziell die Milz war nie palpabel. Blutungen in den Augenhintergrund lagen nicht vor, und der Urinbefund war normal.

Die im Zusammenhang mit dem Nasenbluten entstandene Anämie — Hb. 53 %, rote Blutkörperchen 3,48 Mill. — ging auf Fe-Medikation rasch zurück. Bei den wiederholten Blutuntersuchungen, welche während der verschiedenen stationären Behandlungen des Kindes vorgenommen wurden, erhielt man sonst vollständig normale Werte auch in bezug auf die weissen Blutkörperchen und die qualitative Zusammensetzung derselben (abgesehen von einer hin und wieder konstatierten leichten Vermeh-

rung der eosinophilen Zellen bis 5,5 %). Die Thrombozyten wiesen bei häufigen Zählungen Werte zwischen 205 000 und 345 000 auf. Während die Anzahl somit stets normal war, liess das qualitative Bild gewisse Abweichungen erkennen, in erster Linie in Form von Anisozytose, bei der Mikrothrombozyten vorherrschten, obgleich auch vereinzelte Riesenexemplare, wie man sie sonst selten sieht, gefunden wurden (s. Abb., in der der eine Thrombozyt einen ungefähr dem eines Lymphozyten entsprechenden Durchmesser, 7—8 μ , hat). Dozent NORDENSON hatte die Güte, eine Messung der Thrombozyten vorzunehmen, wobei er einen mittleren Durchmesser von 2,1 μ mit einer Streuung von 0,85—3,4 μ fand (die spärlicher vorkommenden grösseren Formen sind offenbar der Zählung entgangen). Man wurde ferner dadurch überrascht, dass die Thrombozyten nicht zu grösseren oder kleineren Haufen agglutiniert lagen, was sonst gewöhnlich ist, sondern sich so gut wie ausschliesslich gesondert liegend gleichmässig über das Präparat verteilten. Sie waren oft auffallend blass gefärbt, zeigten nicht selten eine spärliche Granulierung, und in vereinzelten Blutplättchen sah man Vakuolen.

Eine *Sternalpunktion* wurde von Dozent NORDENSON freundlichst ausgeführt, und zwar 5 Tage nach der Aufnahme des Kindes wegen des schweren Nasenblutens. Das zellreiche Präparat zeigte eine normale Myelopoese, während die Erythropoese das Bild einer starken Hyperplasie bot. Das Retikel war ebenfalls hyperplastisch, vor allem sprang die Zunahme der phagozytierenden Zellen in die Augen. Von besonderem Interesse ist, dass die Megakaryozyten erheblich vermehrt waren, sonst aber keinerlei Anomalie aufwiesen. NORDENSON folgert, dass die recht ausgesprochenen Veränderungen wahrscheinlich als sekundär reaktiv zur Blutung aufzufassen sind.

Die Untersuchung der Kapillarresistenz, Blutungszeit, Gerinnungszeit und Gerinnselfretraktion wurde alle drei Male vorgenommen, als die Patientin im Krankenhause behandelt wurde, wobei sich in allen Punkten übereinstimmende Resultate ergaben. Die *Hesssche Probe* (80 mm 3 Min. lang) machte eine beträchtlich herabgesetzte Kapillarresistenz ersichtlich: in einem Gebiet mit dem Durchmesser 3 cm entstanden 45 bzw. 25 und 43 Petechien. Die *Blutungszeit* war stark verlängert: 22½ bzw. 26 und 38 Min., während die *Gerinnungszeit* (mit der *Petrén*schen Methode bestimmt) normale Werte, 4—7 Min., aufwies. Eine *Koagelfretraktion* fehlte dagegen ständig; selbst nach 5tägigem Abwarten war nicht die geringste Spur von Serum zu sehen.

Der *Prothrombiningehalt* erwies sich bei einer Anzahl von Untersuchungen (nach QUICK-LEHMANN) als normal (nur bei einer Gelegenheit erhielt man einen so niedrigen Wert wie 60 Sek., Index 37 entsprechend). Es sei besonders bemerkt, dass die Patientin,

als sie mit einer bedrohlichen Epistaxis aufgenommen wurde, eine so günstige Prothrombinzeit wie 18 Sek. hatte, welche einem Prothrombingehalt entspricht, der den Normalwert für den Tag sogar übersteigt (Index 111).

Das *Plasmaeireiss* war sowohl quantitativ wie qualitativ normal und hatte folgende Zusammensetzung: Albumin 4,5 %, Globuline 1,7 %, Fibrinogen 0,5 %. Der Blutkalk betrug 9 mg/ %.

Die Mikrosenkungsreaktion war gelegentlich der Aufnahme der Patientin wegen Nasenblutens erhöht, 34 mm, lag aber sonst zwischen 7 und 16 mm. Blutgruppe A. Schliesslich kann erwähnt werden, dass die Wa.R. (auch bei der Mutter) negativ war, und dass die Patientin tuberkulinnegativ ist.

Epikrise. Es handelt sich also hier um ein 2³/₄ Jahre altes Mädchen, welches schon bei der Geburt eine ausgesprochene hämorrhagische Diathese mit bedrohlichen Blutungen (Genitalblutung, Bluterbrechen, Hämaturie) aufgewiesen hatte, deren Folge eine starke Anämie war. Nach wiederholten Bluttransfusionen erholte sich zwar die Patientin, aber die hämorrhagische Diathese bleibt seitdem bestehen und äussert sich hauptsächlich in einer Neigung zu Hautblutungen, welche entweder spontan (Petechien) oder nach geringfügigen Traumen (Ekchymosen) auftreten; die gewöhnliche Lokalisation der letzteren über Knochenkanten und -vorsprüngen ist ein direkter Hinweis auf die genetische Bedeutung unvermeidlicher leichter Traumen. Im Alter von 2 Jahren bekam sie eine schwere Epistaxis, welche nach einer intramuskulären Blutinjektion prompt zum Stehen kam, nachdem sie 10 Stunden gedauert und zu einer recht ausgesprochenen Anämie geführt hatte.

Von den objektiven Befunden verdienen die folgenden besondere Erwähnung: bis auf eine rasch vorübergehende post-hämorrhagische Anämie normales Blutbild, normale Anzahl Thrombozyten, welche indessen gewisse qualitative Abweichungen (Anisozytose, Mikrothrombozyten und vereinzelte Riesenformen) aufwiesen, ausgesprochene Sprödigkeit der Kapillaren, erheblich verlängerte Blutungszeit, völliges Fehlen der Gerinnself retraktion, aber normale Gerinnungszeit. Ferner kann hinzugefügt werden, dass das Sternalmark neben einer Hyperplasie der Erythropoese eine bedeutende Zunahme der Megakaryozyten, sonst aber keine

Abweichungen bezüglich dieser erkennen liess, und dass die konstatierten Veränderungen wahrscheinlich als Ausdruck einer posthämorrhagischen Reaktion aufzufassen sind.¹

Welche diagnostischen Erwägungen werden nun von diesem Krankheitsbild veranlasst? Die Ursachen einer hämorrhagischen Diathese sind bekanntlich vielfältig. Dass eine Avitaminose — es würde sich da in erster Linie um C- und K-Mangel handeln — die ätiologische Unterlage bilden könnte, dürfte wohl als ausserhalb der Grenzen des Möglichen liegend zu erachten sein. Ganz abgesehen davon, dass typische C-Mangelsymptome, wie Auftreibung der Epiphysen und Rippenknochenknorpelgrenzen usw. fehlten, sieht man ja eine MOELLER-BARLOWSche Krankheit allerfrühestens im 3. Lebensmonat. Die Anamnese liefert nicht den geringsten Beleg für die Annahme, dass sich in der folgenden Zeit eine C-Hypovitaminose entwickeln konnte, da das Kind 8 Monate lang die Brust bekam (die Mutter hatte die übliche gemischte Kost) und ausserdem vom Alter von 4 Monaten an einen Extrazuschnitt von Vitamin C in sowohl synthetischer wie natürlicher Form erhielt. Die Kost war auch weiterhin in dieser Beziehung vollwertig. Es liess sich ferner mittels der Dichlorphenol-Indophenolmethode, welche während des ersten Krankenhausaufenthalts angewandt wurde, eine gewisse Ausscheidung von Ascorbinsäure im Urin (ca. 2 mg/%) konstatieren.

Ebensowenig wäre die Annahme eines K-Mangels begründet. Freilich wurde dieser Fall zunächst als ein Morbus haemorrhagicus neonatorum aufgefasst — es war in der Zeit, bevor sich die Prothrombinbestimmungen mehr allgemein eingebürgert hatten —, und der Fall wurde auch seinerzeit (im Herbst 1939) von Dr. ROLF FÄHRÆUS⁷ als ein Beispiel für diese Erkrankung, wenn auch mit ungewöhnlichem Verlauf, vor der obstetrisch-gynäkologischen Sektion angeführt. Es sei jedoch besonders betont, dass sich FÄHRÆUS unter Vorbehalt hinsichtlich der

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Eine erneute Sternalpunktion 1 Jahr später ergab ein sehr zellreiches Präparat mit zahlreichen Megakaryozyten und auffallender Eosinophilie, sonst aber nichts Pathologisches (NORDENSON).

Möglichkeit irgendeiner selteneren Form von hämorrhagischer Diathese, beispielsweise einer Art von Thrombopathie, über den Fall geäußert hat. Sämtliche bei diesem Fall vorgenommenen Prothrombinbestimmungen haben (mit einer einzigen Ausnahme) völlig normale Werte ergeben, auch während im Gange befindlicher Epistaxis, und ebensowenig hatte Vitamin K, welches einige Male probatorisch gegeben wurde, den geringsten Einfluss auf die Blutungstendenz. Zieht man noch in Betracht, dass die Gerinnselfretraktion bei der Hypoprothrombinämie (ebenso wie beim Skorbut) ziemlich normal zu sein pflegt, so erweist sich die Annahme einer solchen als ätiologischer Faktor bei unserem Falle als völlig unbegründet.

Ab und zu einmal können hormonale Störungen (wie in der Pubertät, Praemenstruum), gewisse Infektionen und Vergiftungen (Anilin, Nitrobenzol) eine hämorrhagische Diathese auslösen, aber ein Grund, diese Faktoren in die Erörterung einzubeziehen, liegt doch in diesem Falle nicht vor. Die SCHOENLEIN-HENOCHSche Purpura, die ja eher als eine transsudativ-exsudative Diathese als eine hämorrhagische aufzufassen ist, verläuft seltener mit Blutungen nach aussen, macht aber fast immer Gelenkerscheinungen, und ausserdem bekommen die Hautmanifestationen leicht einen urtikariellen Einschlag. Eine Verlängerung der Blutungszeit oder Störung der Gerinnselfretraktion kommt nicht vor, was die wichtigsten Argumente gegen diese Diagnose sind.

Ebensowenig kann eine symptomatische Purpura bei Bluterkrankungen (Anämie, Leukämie usw.) in Betracht kommen, da der Blutstatus bei vielfachen Untersuchungen ganz normal befunden wurde (bis auf gelegentliche posthämorrhagische Anämie, Linksverschiebung und eine leichte Eosinophilie) und die Sternalpunktion keinerlei Beleg hierfür lieferte.

Es bleibt somit nur noch eine Gruppe von Blutungsleiden übrig, die Diathesis hämorrhagica im eigentlichen Sinne, bei der eine familiäre oder wenigstens angeborene funktionelle Eigenart der Körperzellen oder gewisser Organe vorliegt, und wo diese Anlage in der Hauptsache die Schuld an den Krank-

heiterscheinungen, d.h. den Blutungen, trägt, so dass diese spontan oder nach ganz geringfügigen Traumen zustande zu kommen scheinen (CATEL³). Zu dieser Gruppe gehören die Hämophilie, die angeborene Afibrinogenämie, die essentielle Thrombopenie und die hereditären Thrombopathien.

Was die *echte Hämophilie* betrifft, so könnte man geneigt sein, diese schon aus dem Grunde auszuschliessen, dass das Kind weiblichen Geschlechts war, bei welchem man ja keinen manifesten hämophilen Symptomen zu begegnen pflegt. Da man jedoch heutzutage nach SCHLOESSMANN⁸ und auch LÖFGREN⁹ zu der Anschauung gelangt zu sein scheint, dass auch die Konduktoren in gewissen Fällen manifeste, wenngleich leichtere Blutungssymptome aufweisen können, verdient die Erkrankung immerhin eine Erwähnung. Dieselbe wird rezessiv geschlechtsgebunden nach bestimmten, wohlbekannten Gesetzen vererbt, aber die Möglichkeit nicht hereditärer, sog. sporadischer Fälle lässt sich doch nicht bestreiten. Auch in einer Bluterfamilie muss ja die Krankheitsanlage irgendwann zum ersten Male aufgetreten sein, und die Möglichkeit einer Mutation besteht wohl immer (LÖFGREN). Was indessen im vorliegenden Falle entschieden gegen Hämophilie spricht, das ist neben der Sprödigkeit der Kapillaren und der aufgehobenen Gerinnselretraktion die beträchtlich verlängerte Blutungszeit bei normaler Gerinnungszeit, also ein Sachverhalt, welcher der gerade Gegensatz von dem bei der echten Hämophilie ist.

Ein *Fibrinogenmangel* kann sich in Ausnahmefällen als die Ursache einer chronisch rezidivierenden Purpura erweisen. So berichten GLANZMANN¹⁰ und Mitarbeiter eingehend über einen Fall von kongenitaler Afibrinogenämie bei einem 3jährigen Knaben mit starker Blutungsneigung; von diesem Patienten stammende Blutproben waren noch nach 24 Stunden flüssig, ohne die geringste Gerinnungstendenz. Schon auf Grund der normalen Menge und Zusammensetzung des Plasmaeiweisses kann ein derartiger Zustand bei unserem Falle unmittelbar ausgeschlossen werden.

Die *essentielle thrombopenische Purpura* (Morbus maculosus WERLHOFFI) kann in seltenen Fällen schon beim Neugeborenen

erstmalig auftreten, und wir waren kürzlich in der Lage, einen derartigen Fall im hiesigen Krankenhause zu beobachten. Aus der STRÖMSCHEN¹¹ Zusammenstellung über thrombopenische Purpura während des ersten Lebensjahres (1937) geht hervor, dass 5 von 13 Fällen (+ 2 eigene) kongenital waren, wobei sich in 3 Fällen Thrombopenie auch bei der Mutter konstatieren liess. Bei dieser Erkrankung besteht sowohl eine verlängerte Blutungszeit als auch eine aufgehobene Gerinnselretraktion, oft aber auch eine Milzvergrösserung sowie, was für die Diagnose entscheidend ist, eine mehr oder weniger ausgesprochene Thrombopenie. Die Thrombozyten, welche durchschnittlich grösser als normal sind ($4,8 \mu$, s. NORDENSON²⁷), mit einer stärkeren Grössenvariation ($2-10,5 \mu$), weisen auch andere morphologische Störungen auf und sind als funktionell minderwertig zu betrachten.

Die Thrombopenie allein ist nicht, wie FRANK¹² annahm, der »Ariadnefaden«, der aus dem Labyrinth der hämorrhagischen Diathesen herausführt, »sondern nur ihre Verbindung mit dem qualitativen Thrombozytenblutbild, wobei diesem wieder, wie bei den Leukozyten, die ausschlaggebende Rolle zukommt« (ARNETH¹³).

In letzter Zeit ist eine Gruppe von hämorrhagischen Diathesen abgegrenzt worden, welche eben von einem qualitativ defekten, wenngleich zahlenmässig normalen Thrombozytenbestand gekennzeichnet werden, die *hereditären Thrombopathien*. Im älteren Schrifttum begegnen wir diesem Zustand oft unter der Bezeichnung Pseudohämophilie, sofern er nicht mit Hämophilie verwechselt wurde. Der erste, welcher eine derartige Affektion beschrieb, war GLANZMANN⁶, der 1918 über ein hereditäres Blutungsleiden in 9 Familien mit Manifestationen in 2—3 Generationen berichtete, welche in gewissen Fällen auf einer Thrombopenie (= Morbus maculosus WERLHOFFI), in anderen auf einer sog. Thrombasthenie beruhten. Bei den letzteren konnte GLANZMANN durch sorgfältige Blutuntersuchungen eine funktionelle Minderwertigkeit der in normaler Anzahl vorkommenden Thrombozyten nachweisen, welche auch eine Reihe von morphologischen Abweichungen zeigten (Anisozytose, Dege-

nerationsformen mit spärlicher Granulierung, Riesenformen, basophile Jugendformen ohne Granulierung). Durch Arbeiten namentlich von v. WILLEBRAND^{14, 15, 16}, JÜRGENS^{17, 18}, MORAWITZ¹⁹ und NÄGELI sind drei weitere Typen von hereditärer Thrombopathie entdeckt und beschrieben worden, so dass man zur Zeit folgende vier verschiedenen Formen unterscheidet: Thrombasthenia GLANZMANN, konstitutionelle Thrombopathie v. WILLEBRAND-JÜRGENS, Thrombopathie Typus NÄGELI (= GLANZMANN-NÄGELI) und Thrombopathie Typus JÜRGENS. Gemeinsam ist allen diesen die Heredität; die Vererbung soll dominant, aber nicht geschlechtsgebunden sein, wenn auch die Erblichkeitsverhältnisse nicht immer geklärt worden sind. Der Krankheitszustand wird durch beide Geschlechter übertragen, aber Frauen erkranken häufiger als Männer (ausser beim Typus NÄGELI, wo die Frequenz etwa die gleiche sein soll) und pflegen auch die schwereren Krankheitserscheinungen aufzuweisen. In v. WILLEBRAND-JÜRGENS' Thrombopathiefamilie von der Insel Åland, welche 23 Bluter enthielt, waren nicht weniger als 16 Frauen, und GIFFIN²⁰ veröffentlichte einen Fall, bei dem die Erkrankung Frauen in 4 Generationen betroffen hatte und von diesen übertragen worden war.

Einige sporadische Fälle sind beschrieben, nämlich solche von konstitutioneller Thrombopathie (z. B. von MORAWITZ und JÜRGENS¹⁹, FLEISCHHACKER und GRÜNEIS²¹. GIFFIN²⁰ hat u. a. über einen Fall von »hemorrhagic disease« bei einem 9jährigen Mädchen mit Symptomen seit dem Alter von 14 Monaten berichtet, welcher am ehesten ein Beispiel für einen sporadischen Fall von Thrombopathie Typus NÄGELI zu bilden scheint.

Das klinische Bild wird von Haut- und Schleimhautblutungen beherrscht, welche oft (aber nicht immer) im Kleinkindesalter einsetzen (im 2.—3. Jahre, wenn das Kind infolge seiner Bewegungslust Traumen mehr ausgesetzt zu sein beginnt), bisweilen jedoch nicht eher als in der Pubertät. Nach v. WILLEBRAND^{14, 16} hat sich die konstitutionelle Thrombopathie vereinzelt Male im Alter von einigen Wochen manifestiert, aber ein sicherer Fall von Thrombopathie mit Blutungen bereits bei der Geburt ist meines Wissens bisher nicht beschrieben

Tab. 1.

Differentialdiagnose der hereditären Thrombopathien
(im wesentlichen nach CATEL).

	Thrombasthenia GLANZMANN	Konstitutionelle Thrombopathie	Typus NAEGELI	Typus JÜRGENS
Führende klinische Symptome	Haut- und Schleimhaut- blutungen (Nasenbluten) Gelenkblutun- gen fehlen	Hautblutungen, vor allem Schleimhaut- blutungen (Nasenbluten) Gelenkblu- tungen sehr selten	Haut- und Schleim- hautblutun- gen	Hautblutun- gen
Milz	nicht vergrößert	nicht vergrößert	nicht ver- größert	nicht ver- größert
Erbgang	dominant	dominant	dominant	dominant
Blutungszeit	normal	stark verlängert	stark ver- längert	normal
Thrombose- zeit		stark verlängert		verlängert
Gerinnungs- zeit	normal	normal	normal	normal
Gerinnung- retraktion	verzögert bzw. aufgehoben	normal	sehr ver- längert	normal
Thrombo- zytenzahl	normal	normal	normal	normal
Thrombo- zytenform	Anisozytose, Mikroplättchen, Degenerations- formen	normale Formen	Degenera- tionsformen	normal
Thrombo- zytenagglu- tination	gut	sehr schlecht	sehr schlecht	wenig ver- zögert
RUMPEL- LEEDE	stark positiv	schwach positiv	positiv	stark positiv

worden. (Im älteren Schrifttum veröffentlichte Fälle von hereditären Blutungsleiden bei Neugeborenen z. B. von KEHRER, s. v. WILLEBRAND¹⁴, sind oft für uns nicht verwertbar, da Angaben über Thrombozytenzahl, Blutungszeit usw. fehlen; ausserdem wird häufig die Frage in den Mittelpunkt gerückt, ob nicht eine Hypoprothrombinämie der Erkrankung zugrunde

liegen könnte.) Den verschiedenen Thrombopathieförmungen gemeinsam ist eine mehr oder weniger ausgesprochene Sprödigkeit der Kapillaren, während die Gerinnungszeit normal ist und Milzvergrößerung stets fehlt. Die Merkmale der einzelnen Typen werden im übrigen aus dem hier eingefügten Schema nach CATEL³ ersichtlich.

Man findet also bei Thrombasthenie eine Aufhebung (oder Verzögerung) der Gerinnselfretraktion, bei der konstitutionellen Thrombopathie eine verlängerte Blutungszeit und schlechte Thrombozytenagglutination, während bei der NÄGELISCHEN Thrombopathie sämtliche diese Symptome vorhanden sind. Im letzteren Falle ist ausserdem das qualitative Thrombozytenbild in einer Weise verändert, welche eine weitgehende Übereinstimmung mit der Sachlage bei der Thrombasthenie zeigt. Beim Typus JÜRGENS fehlen alle die erwähnten Symptome, und das klinische Bild wird von Gefässstörungen beherrscht, weshalb man einigermassen im Zweifel sein kann, ob der Krankheitszustand überhaupt zu den Thrombopathien gerechnet werden soll; GLANZMANN²² hat auch diese Form nicht unter die Blutungsleiden auf Grund einer Funktionsstörung der Thrombozyten eingereiht (Lehrbuch der Kinderheilkunde 1942). JÜRGENS beschrieb über 10 Fälle aus Mitteldeutschland, bei welchen sich die Anlage durch 3 Generationen zurückverfolgen liess. Diesem Zustand scheint sich die von DAVIS^{23, 24} geschilderte hereditäre Purpura simplex eng anzuschliessen, welche in 27 Familien durch 1—3 Generationen bei insgesamt 88 Personen, davon 84 Frauen beobachtet worden war (in 2 Familien lag indessen gleichzeitig eine hereditäre Teleangiektasie vor). In einer Beziehung soll jedoch bei der JÜRGENSSCHEN Thrombopathie eine defekte Thrombozytenfunktion bestehen, nämlich in Form von verzögerter Thrombenbildung, verlängerter Thrombosezeit. Für die diesbezügliche Untersuchung haben MORAWITZ und JÜRGENS¹⁹ einen besonderen Apparat, das Kapillarthrombometer, konstruiert, welcher eine isolierte Prüfung der Thrombenbildungstendenz des Blutes unter völliger Ausschaltung des methodisch schwer zugänglichen Gefässfaktors und auch des Gerinnungsprozesses ermöglicht.

Der Apparat besteht aus zwei paraffinierten Glasbehältern, welche mittels eines auswechselbaren Kapillarrohrs miteinander in Verbindung stehen und in ein Wasserbad von 18° getaucht sind. Im oberen Teil der Behälter läuft je eine von einem Elektromotor getriebene Kolbenpumpe. Die zu untersuchende Blutprobe (man braucht etwa 10 ccm) wird im Wasserbad gekühlt, bevor sie in den einen Behälter gebracht wird. Darauf wird der Apparat in Gang gesetzt, wobei das Blut durch das Kapillarrohr hin und her gepresst wird. Hierbei entsteht ein sich von den (aufgerauhten) Kapillarwänden her stetig vergrößernder Trombus, der das Kapillarlumen verengt und schliesslich ganz verstopft. Infolgedessen tritt in dem geschlossenen System eine Drucksteigerung ein, welche bei vollständigem Verschluss maximal wird und an mit den Behältern verbundenen Quecksilbermanometern abgelesen werden kann. Die Zeit vom Beginn des Versuchs bis zur vollständigen Verstopfung der Kapillarrohrs gibt die Thrombosezeit an. Normalerweise beträgt diese 4 Min., mit beginnender Thrombenbildung nach ca. 2 Min. Bei gewissen Fällen von funktioneller Veränderung der Thrombozyten (essentielle Thrombopenie, konstitutionelle Thrombopathie) liegt eine beträchtlich verlängerte Thrombosezeit vor, bis 30—60 Min. Bei Thrombasthenie und NAEGELISCHER Thrombopathie scheint die Untersuchung überhaupt noch nicht ausgeführt worden zu sein.

Da aus den obigen Anführungen klar hervorgehen dürfte, dass unser hier beschriebener Fall mit seiner angeborenen hämorrhagischen Diathese, Sprödigkeit der Kapillaren und »astenischem« Thrombozytenbild bei normaler Gerinnungszeit unter die Thrombopathien einzureihen ist, fragt man sich, zu welcher Gruppe derselbe ehestens gehört. Bei Prüfung des Falles an Hand des vorstehend wiedergegebenen Schemas finden wir, dass derselbe sich zwanglos unter die Kategorie »Thrombopathie Typus NAEGELI« einordnen lässt, ein Zustand, mit dem sich der Symptomkomplex so völlig deckt, dass wir uns für diese Diagnose entschlossen haben (verlängerte Blutungszeit, aufgehobene Gerinnselretraktion). Zwar konnte die Untersuchung der Agglutinationsfähigkeit der Thrombozyten nicht *lege artis* (nach JÜRGENS und NAUMANN²⁵ im hängenden Tropfen) ausgeführt werden, aber nach Massgabe unserer Ausstrich-Präparate, in welchen die Trombozyten fast ausschliesslich gesondert lagen, erscheint dieselbe herabgesetzt. Die Be-

stimmung der Thrombosezeit musste zu unserem Bedauern gleichfalls unterbleiben, da ein Kapillarthrombometer hierzu leider nicht zur Verfügung steht.

Dass wir zunächst hinsichtlich der Differentialdiagnose etwas im Zweifel waren, und zwar gegenüber der Thrombasthenie, beruht darauf, dass im Schrifttum widersprechende Angaben über die Blutungszeit bei dieser Erkrankung gemacht worden sind. Während eine Reihe Autoren, wie v. WILLEBRAND¹⁶, JÜRGENS¹⁸, SCHULTEN²⁶, NORDENSON²⁷, diese als verlängert bezeichnen, betont GLANZMANN^{6, 22} selbst ausdrücklich, sowohl in der Originalarbeit vom Jahre 1918 als auch im »Lehrbuch der Kinderheilkunde« 1942, dass dieselbe normal sei, und die gleiche Angabe finden wir auch bei CATEL³, LICHTENSTEIN²⁸ und GOLDSTEIN²⁹. Da die Ansicht des ersten Beschreibers dieses Krankheitsbildes wohl als richtungsgebend zu betrachten ist, ergibt sich, dass unser Fall, bei dem die stark verlängerte Blutungszeit eins der Kardinalsymptome darstellte, kaum der Thrombasthenia GLANZMANN angereicht werden kann.

Da, wie aus Vorstehendem ersichtlich wird, derselbe sich ehestens der NÄGELISCHEN Thrombopathie anschliesst und damit der erste als solcher ausserhalb der Schweiz beschriebene einschlägige Fall ist, sei hervorgehoben, dass in bezug auf die Systematik der Thrombopathien sicherlich noch nicht das letzte Wort gesprochen ist, sondern dass neue Formen entdeckt werden können, welche eine Erweiterung oder Umarbeitung des Einteilungsschemas erforderlich machen.¹

Der Umstand, dass die Thrombopathien erbliche Störungen sind, welche sich sogar dominant vererben sollen, veranlasste uns, den Ergebnissen der Untersuchung der Angehörigen des Kindes mit grossem Interesse entgegenzusehen. Abgesehen davon, dass die Mutter seit ihrer Jugend relativ leicht nach

¹ So fand z. B. WEISFELT³⁰ bei einem Fall von hämorrhagischer Diathese bei einer 26jährigen Frau, welcher unter Erscheinungen einer Blutung in den Herzbeutel ad exitum kam, eine verlängerte Gerinnungszeit sowie eine Hemmung der Gerinnselretraktion, was ihn dazu veranlasste, den Fall als eine neue Form von Thrombasthenie zu klassifizieren, »welche Symptome der Thrombasthenie und Hämophilie vereint«.

geringfügigen Traumen »blaue Flecken« in der Haut bekommen soll, kam weder bei den Geschwistern noch, soweit bekannt, in der übrigen Verwandtschaft eine abnorme Blutungsneigung vor. Bei den Untersuchungen der Eltern und der beiden Geschwister liess sich auch in bezug auf Blut oder Gefässe kein pathologischer Befund nachweisen (s. Tab. 2). Die Thrombozyten waren in normaler Anzahl vorhanden und wiesen keinerlei qualitative Abweichungen auf (abgesehen davon, dass sie bei dem Vater etwas gross waren). Blutungszeit, Koagulationszeit und Gerinnselretraktion waren normal (wenn auch die letztere bei dem Vater nicht ganz so stark war, wie man es gewöhnlich sieht). Sämtliche Familienmitglieder gehören zur Blutgruppe A. Sehr beachtenswert ist indessen, dass nicht weniger als 3 vorzeitig geborene Geschwister nur wenige Stunden nach der Geburt gestorben sind; dass eine angeborene hämorrhagische Diathese hierbei eine Rolle spielen könnte, ist keineswegs undenkbar, aber anderseits unmöglich zu beweisen. Auch der Diabetes des Bruders verdient Erwähnung. Gewisse Stigmata sind also tatsächlich vorhanden, wenn sich auch ein Erbzusammenhang durch diese begrenzte Untersuchung nicht direkt eruieren lässt. Die Entstehung der Erkrankung in anderer Weise als durch endogene Faktoren bedingt zu erklären, dürfte jedoch nicht möglich sein. In diesem Zusammenhang kann darauf hingewiesen werden, dass sog. sporadische Fälle von sowohl konstitutioneller Thrombopathie wie Thrombasthenie beschrieben sind (letzterer jedoch nicht ganz überzeugend, s. unten).

Was die Pathogenese betrifft, so lässt sich die GLANZ-MANNSCHE⁵ Betrachtungsweise bei der Thrombasthenie zwanglos auf die hier erörterte nahe verwandte Thrombopathie übertragen. Im Mittelpunkt stehen die funktionell minderwertigen Thrombozyten, defekt vor allem in bezug auf Retraktotyzym, womöglich auch brüchiger als normal, wodurch leicht Thrombokinase abgegeben wird. Das Resultat ist eine normale oder sogar etwas verkürzte Gerinnungszeit, während die Retraktion des Gerinnsels ausbleibt. In diesem Punkte besteht ein bemerkenswerter Gegensatz zur Hämophilie, bei der die

	Datum	Weisse Blk.	Neutroph. Stabk. segm.		Eo- sinoph.	Lym- phoz.	Grosse Mono- nukl.
Vater	10.1. 15.4.	5 100	3,5	41	3	46,5	5,5
Mutter	30.12. 14.4.		14	61	3	17	6
Schwester 15 Jahre	3.2. 24.3.	7 400	4	47	5,5	35	8
Bruder 11 Jahre	5.3.	5 400	7	53	7	21	12

Qualitatives Thrombozytenbild in sämtlichen Fällen im wesent- lich

Thrombozyten einen normalen Gehalt an sowohl Thrombo- kinase wie Retraktozym haben sollen, aber eine gewisse Schwierigkeit, dieselben abzugeben, und zwar infolge einer hypo- thetischen Pachydermie. Wenn ein hämophiles Blut end- lich gerinnt, soll die Gerinnselfrektion sich auch ziemlich normal abspielen. GLANZMANN⁶ zieht eine bestechende Pa- rallele zwischen »asthenischen« Thrombozyten und roten Blut- körperchen beim hämolytischen Ikterus auf der einen und zwischen hämofilen Thrombozyten und den resistenten roten Blutkörperchen beim Stauungsikterus auf der anderen Seite. Die »Asthenie« der Thrombozyten setzt letzten Endes eine funktionelle Minderwertigkeit ihrer Mutterzellen, der Mega- karyozyten, voraus, welche bei unserem Fall erheblich vermehrt waren (vgl. z. B. die Hyperplasie der Erythropoese bei gewis- sen anämischen Zuständen), sonst aber keine morphologischen Veränderungen aufwiesen.

Der Verlauf der hereditären Thrombopathien ist exzessiv chronisch, aber in gewissem Masse wellenförmig, mit perio-

Tab. 2.

Grösse Mono- nukl.	Überg. Formen	Thrombo- zyten	Blutungs- zeit (DUKE) Min.	Gerinnungszeit Min.		Gerinnssel- retraktion	HESSsche Probe Anzahl Petechien	Blut- gruppe
				Uhrglas (PETRÉN)	Rohr 14 mm Durchm.			
5,5	0,5	220 000	2	23	6 1/2	ziemlich normal	2	A
6		183 000	4	14	6	normal	0	A
8	0,5	205 000	4 1/2	15	6	normal	1	A
12		320 000	5 1/2	13		normal	0	A

wesent- lichen normal, bis auf eine gewisse Anisozytose bei dem Vater.

denweise gesteigerter Blutungstendenz; als allgemeine Regel gilt jedoch, dass die Diathese allmählich schwächer zu werden pflegt, wenn das betreffende Individuum die mittleren Lebensjahre erreicht hat. Doch besteht stets die Möglichkeit krisenähnlicher Exazerbationen, z. B. in Form heftigen Nasenblutens (namentlich in der Sommerhitze!), Menorrhagien oder Metrorrhagien. So schweren Blutungen wie bei der Hämophilie soll man im allgemeinen hier nicht begegnen; der Verblutungstod kommt aber vor, insbesondere bei der konstitutionellen Thrombopathie, bei der in der obenerwähnten aländischen Familie nicht weniger als 7 Frauen (von 16) durch Verblutung ad exitum gekommen sein sollen. Es ist indessen wahrscheinlich, dass eine neuzeitliche Therapie, welche die Mehrzahl wohl entbehren mussten, die *Prognose* erheblich verbessert hätte. Diese dürfte bei unserem Falle — quoad vitam — zur Zeit schon aus dem Grunde nicht allzu pessimistisch zu beurteilen sein, dass die Patientin beim Auftreten alarmierender Symptome im allgemeinen unverzüglich sachkundige Behandlung erhalten kann. Selbstverständlich wird

die Menarche einen äusserst kritischen Zeitpunkt im Leben der Patientin bilden, und wenn auch physiologische Genitalblutungen sogar bei ausgesprochener hämorrhagischer Diathese völlig normal verlaufen können, muss man sich doch hierüber mit grosser Zurückhaltung äussern. Die Prognose quod sanationem ist als ungewiss zu bezeichnen.

Eine *Prophylaxe* nach eugenischen Richtlinien dürfte als die rationellste zu empfehlen sein, und wenn auch die Erbliehkeitsverhältnisse bei unserem Fall nicht geklärt sind, dürfte doch später einmal nichts anderes übrigbleiben, als von der Eheschliessung abzuraten, falls diese Frage jemals aktuell werden sollte. Hinsichtlich der *Therapie* kann man sich kurz fassen. Äussere Blutungen werden mit den üblichen Hämostyptika (z. B. Stryphnon) behandelt, und eine spezifische Therapie gegen das eigentliche Grundleiden gibt es nicht, wenn man nicht Bluttransfusionen als eine solche betrachten will, welche jedenfalls eine ausgezeichnete Wirkung haben (durch Zufuhr vollwertiger Thrombozyten?). Selbstverständlich muss man sich darüber Sicherheit verschaffen, dass die C-Vitaminzufuhr hinreichend ist, da ja eine C-Hypovitaminose bei diesen Patienten ganz besonders zu hämorrhagischen Manifestationen disponieren muss. Leberpräparate und Arsenik sind als Stimulantia für das hämopoetische System vorgeschlagen worden.

HAUSER³⁰ berichtet über einen bemerkenswerten Effekt von Vitamin K bei einer schweren hämorrhagischen Diathese, angeblich einer Thrombasthenia GLANZMANN.

Es handelte sich um ein 4jähriges Kind mit Haut- und Schleimhautblutungen sowie Hämaturie. Die Blutungszeit überstieg 15 Min., und die Gerinnselretraktion fehlte. Eine Prothrombinzeit ist vor der Behandlung nicht angegeben, aber die Gerinnungszeit war normal. Die Thrombozytenzahl war so niedrig wie 107 500. Zwei Tage nach dem Einsetzen der Behandlung mit Vitamin K (als Injektionen und per os) war die Blutungszeit auf 2 Min. heruntergegangen, und gleichzeitig liess sich eine deutliche Gerinnselretraktion konstatieren. Der Zustand besserte sich dann, die Thrombozytenzahl stieg zu Normalwerten, und die vor der Behandlung festgestellte Sprödigkeit der Kapil-

laren verschwand. Auf Grund der obigen Data fragt man sich, ob nicht möglicherweise statt einer Thrombasthenia GLANZMANN ein Morbus maculosus WERLHOFF vom akuten Typus (GLANZMANN) vorgelegen hat.

Derselbe Autor gibt an, bei einem anderen Fall, einem Fall von »nicht hämorrhagischer Thrombasthenie«, einen deutlichen Einfluss von Vitamin K auf die Gerinnselretraktion gefunden zu haben, »die es ausgesprochen befördert« haben soll.

Es ist hier von einem zufälligen Befund von aufgehobener Gerinnselretraktion bei einem 55jährigen Mann die Rede, welcher niemals irgendwelche Anzeichen von hämorrhagischer Diathese gehabt hatte. Die Thrombozyten waren in normaler Anzahl vorhanden, wiesen aber Anisozytose und oft spärliche Granulierung auf. Prothrombinzeit und Blutungszeit waren normal, aber die Gerinnungszeit betrug 22 Min. Schon am Tage nach der Zufuhr von Vitamin K konnte eine Gerinnselretraktion konstatiert werden, welche sogar optimal war und in den folgenden Wochen, wenngleich mit abnehmender Stärke, anhielt; nach 4 Wochen war jegliche Wirkung verschwunden. Da bei diesem Falle eine *Fibrinopenie* (bis zu 0,1 % hinab) bestand, welche auch von der K-Vitaminzufuhr günstig beeinflusst wurde (Steigen auf 0,368 %), ist es wohl nicht undenkbar, dass diese zu der defekten Gerinnselretraktion beitrug, um so mehr, als auch die Gerinnungszeit verlängert war. Nach Untersuchungen von TAMURA⁸¹ verhält sich doch die Retraktivität umgekehrt proportional zur Fibrinogenmenge im Plasma.

Wie aus der vorstehenden Erörterung der Differentialdiagnose und Pathogenese hervorgeht, hat man bei den Thrombopathien keine Veranlassung gehabt, einen Prothrombinmangel anzunehmen, und einen solchen haben auch wir bei unserem Falle trotz wiederholter Untersuchungen an mehreren verschiedenen Zeitpunkten nicht nachweisen können. Ebenso wenig haben wir einen Effekt von Vitamin K gesehen, mit welchem in einem frühen Stadium ein Versuch gemacht worden war. Auf Grund der etwas überraschenden Beobachtung von HAUSER über den Einfluss von Vitamin K auf den Gerinnselretraktion beschlossen wir, den Sachverhalt bei unserer Patientin näher zu untersuchen. 0,010 g Ido-K (= Na-2-methyl-1.4-napthohydrochinondisulfat) wurde intramuskulär injiziert und nach 2

Tagen eine Blutprobe entnommen, wobei sich ebenso vollständiges Fehlen einer Gerinnselfretraktion ergab wie bei der unmittelbar vor der Injektionen entnommenen Probe (noch nach 5 Tagen war nicht der geringste Tropfen Serum ausgepresst worden), was ja a priori auch zu erwarten war.

Von dem bei einer Reihe von Zuständen erwiesenen Antagonismus zwischen Milz und blutbildenden Organen ausgehend hat man bei zwei Fällen von Thrombopathie die Splenektomie ausgeführt (SCHLICHE und HALL³²). In dem einen Falle (LITTLE und AYRES, zit. n. JÜRGENS¹⁸), welcher der konstitutionellen Thrombopathie am nächsten steht, kam der Patient schon nach 9 Stunden ad exitum, in dem anderen (dem obenerwähnten GIFFINSchen Falle bei einem 9jährigen Mädchen) erfolgten eine stürmische Rekonvaleszenz und schwere Blutungen auch im weiteren Verlauf, nämlich in Form von Menorrhagien (früher vorkommende Epistaxis und Purpura sollen dagegen aufgehört haben). Der Eingriff ist bei einschlägigen Zuständen als kontraindiziert anzusehen (vgl. auch NORDENSON³³). Bei schweren, bedrohlichen Menorrhagien kann möglicherweise die Röntgenkastration als ultimum refugium in Betracht kommen.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall von hämorrhagischer Diathese bei einem 2 $\frac{3}{4}$ Jahre alten Mädchen berichtet, bei welchem sich die Erkrankung schon bei der Geburt in Form von Hautblutungen manifestiert hatte. Nach 3 bzw. 6 Tagen kamen Blutbrechen und Hämaturie hinzu, und all dies hatte eine schwere Anämie zur Folge, welche sich jedoch als therapeutisch beeinflussbar erwies. Die Patientin erholte sich, aber die hämorrhagische Diathese hat seitdem weiterbestanden und äussert sich hauptsächlich in der Neigung zu Hautblutungen in Gestalt von Petechien und Ekchymosen (letztere nach geringfügigen Traumen). Im Alter von 2 Jahren bekam das Kind eine schwere Epistaxis, welche zu einer mäs-

sigen Anämie führte. Kein sicheres Blutungsleiden in der Verwandtschaft in aufsteigender Linie.

Die objektive Untersuchung, welche wir an verschiedenen Zeitpunkten zu wiederholen in der Lage waren, ergab konstant folgendes Resultat: normales Blutbild, abgesehen von einer rasch vorübergehenden posthämorrhagischen Anämie, normale Anzahl Thrombozyten, welche indessen gewisse qualitative Abweichungen (Anisozytose, Mikrothrombozyten, vereinzelte Riesenformen) aufwiesen, ausgesprochene Sprödigkeit der Kapillaren, erheblich verlängerte Blutungszeit, völliges Fehlen der Gerinnselretraktion, aber normale Gerinnungszeit. Das Plasmaeiweiss hatte eine normale Zusammensetzung. Ferner kann hinzugefügt werden, dass im Sternalmark neben einer Hyperplasie der Erythropoese — posthämorrhagische Reaktion — eine beträchtliche Vermehrung der Megakaryozyten festgestellt wurde.

Aus der Erörterung geht hervor, dass sich der Fall ehestens an die hereditären Thrombopathien, nämlich den Typus NÄGELI, anschliesst, mit welchem sich die Symptome völlig decken — unter Vorbehalt bezüglich der Heredität. Bei der vorgenommenen Untersuchung der Eltern und 2 Geschwister der Patientin liess sich nichts Pathologisches in bezug auf Blut oder Gefässe ermitteln, was natürlich eine erbliche Krankheitsanlage nicht ausschliesst. Bemerkenswert ist, dass nicht weniger als 3 von den Geschwistern der Patientin — vorzeitig geboren — nur einige Stunden alt gestorben sind; dass eine hämorrhagische Diathese hierbei eine Rolle spielen könnte, ist keineswegs undenkbar, lässt sich aber andererseits nicht beweisen. Bei einer anderen Form der hereditären Thrombopathien, der konstitutionellen, sind auch einige sog. sporadische Fälle beschrieben. — Die Entstehung der Krankheit bei dem vorliegenden Fall in anderer Weise als durch endogene, konstitutionelle Faktoren bedingt zu erklären, dürfte unmöglich sein, und als innerste Ursache darf man sich eine funktionelle Minderwertigkeit der Megakaryozyten (Megakaryozytenasthenie, CATEL) als der Mutterzellen der mangelhaft fungierenden Thrombozyten denken. Kann

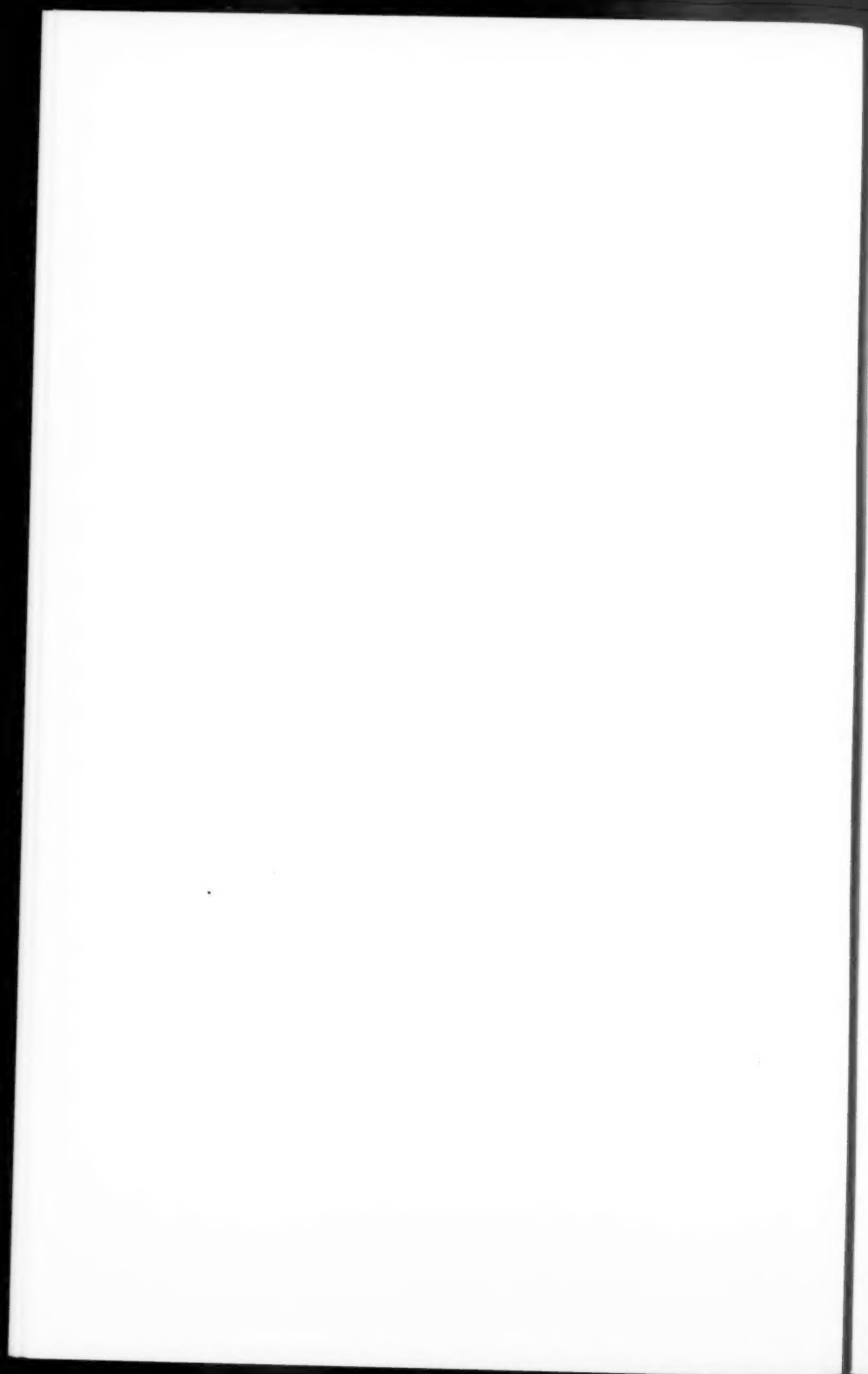
vielleicht die erhebliche Vermehrung dieser Zellen ein Ausdruck einer solchen Asthenie sein und also als eine kompensatorische Reaktion des Organismus aufgefasst werden dürfen?

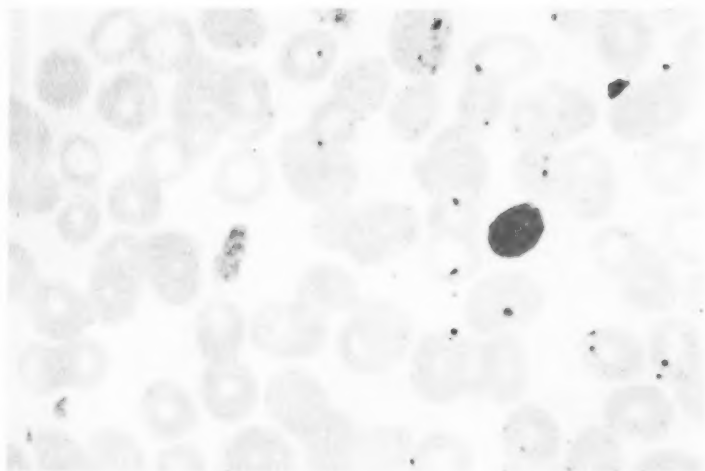
Der Fall ist also in die Kategorie Thrombopathia Typus NAEGELI eingereiht worden und ist damit der erste als solcher ausserhalb der Schweiz beschriebene von dieser Form; es sei jedoch darauf hingewiesen, dass hinsichtlich der Systematik der Thrombopathien sicherlich noch nicht das letzte Wort gesprochen ist, sondern dass neue Formen entdeckt werden können, welche eine Revision des zur Zeit geltenden Einteilungsschemas erforderlich machen würden.

Schrifttum.

1. JÜRGENS R.: zit.n. SCHOCH, M. A.: Neue Ergebnisse in Klinik und Pathologie der Hautblutungen. Schweiz. med. Woch.-schr. 21, 1940, S. 25—29, 49—53. — 2. JORPES, E.: Heparin vid trombostillstånd och som postoperativt trombosprofylaktikum. Nord. Med. 2, 1939, S. 1723. — 3. CATEL, W.: Blutungsübel im Kindesalter. Fol. haematol. 63, 1939/40, S. 328—353. — 4. VAHLQUIST, B.: Om hämorrhagiska diatheser i nyföddhetsperioden. Sv. Läk. tidn. 39, 1942, S. 280—294. — 5. SCHULTZ, W.: zit. n. v. WILLEBRAND, E. A.; Nord. Med. 2, 1939, S. 1747. — 6. GLANZMANN, E.: Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Jahrb. Kinderheilk. 88, 1918, S. 1—42, 113—141. — 7. FÄHRÆUS, R.: Im Druck. — 8. SCHLOESSMANN: zit. n. LÖFGREN, S.: N.M.T. 14, 1937, S. 1373—1384. — 9. LÖFGREN, S.: Om blödersjukans genes och förekomsten av s.k. kvinnlig blödersjuka. N. M. T. 14, 1937, S. 1373—1384. — 10. GLANZMANN, E., STEINER, H. und KELLER, H.: Konstitutionelle angeborene Afibrinogenämie und Fibrinopenie im Kindesalter. Schweiz. med. Woch.-schr. 21, 1940, S. 1243—1246, 1261—1265. — 11. STRÖM, J.: Thrombopenische Purpura (Morbus maculosus Werlhofii) im ersten Lebensjahre. Acta Paed. 19, 1937, S. 540—552. — 12. FRANK: zit. n. v. WILLEBRAND, E. A. und OLIN, J.: Nord. Med. 2, 1939, S. 1747. — 13. ARNETH, J.: Über das qualitative Verhalten der Thrombozyten und Leukozyten bei der Hämophilie und bei der essentiellen Thrombopenie. Fol. haematol. 57: 1. 1937, S. 166—193. — 14. v. WILLEBRAND, E. A.: Über hereditäre Pseudohämophilie. Acta med. Scand. 76, 1931, S. 521—549. — 15. v. WILLEBRAND, E. A. und OLIN, J.: Nyare erfarenheter om de hämorrhagiska diatheserna. Nord. Med. 2, 1939, S. 1743—1751. — 16. v. WILLEBRAND, E. A.: De hereditära trombopathierna. Nord. Med. 12, 1941, S. 3317—3324. — 17. v. WILLEBRAND, E. A. und JÜRGENS, R.:

Über eine neue Bluterkrankheit, die konstitutionelle Thrombopathie. *Klin. Woch.-schr.* 1933: 1, S. 414. — 18. JÜRGENS, R.: Die erblichen Thrombopathien. *Erg. inn. Med.* 53, 1937, S. 795—826. — 19. MORAWITZ, P. und JÜRGENS, R.: Gibt es eine Thrombasthenie? *Münch. med. Woch.-schr.* 77, 1930: 2, 2001—2003. — 20. GIFFIN, H.: Unusual types of hemorrhagic disease. *Am. J. med. Sci.* 175, 1928, S. 44—49. — 21. FLEISCHHACKER und GRÜNEIS, cit. v. WILLEBRAND, E. A.: *Nord. Med.* 12, 1941, S. 3322. — 22. GLANZMANN, E.: Krankheiten des Blutes. *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, 2 Aufl. Springer-Verlag, 1942, S. 315. — 23. DAVIS, E.: Hereditary familial Purpura simplex. *Lancet* 237, 1939: 2, S. 1110—1115. — 24. DAVIS, E.: Hereditary familial Purpura Simplex. Review of 27 families. *Lancet* 240, 1941: 1, S. 145—146. — 25. JÜRGENS, R. und NAUMANN: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Funktionen der Blutplättchen. *Deutsch. Arch. Klin. Med.* 172, 1932, S. 248—259. — 26. SCHULTEN: *Lehrbuch der klinischen Hämatologie*, Leipzig 1939. — 27. NORDENSON, N.: *Den kliniska hämatologiens grunddrag*. Wahlström och Widstrand, Stockholm 1940. — 28. LICHTENSTEIN, A.: *Blodet och dess sjukdomar*. Nord. lärobok i pediatrik I. Ejnar Munksgaard, Köpenhagen, 1941, S. 257. — 29. GOLDSTEIN, H.: Hemorrhagic blood dyscrasias and dysplasias. *Acta Paed.* 22, 1937, S. 485—501. — 30. HAUSER, F.: Therapeutische Erfahrungen mit Vitamin K. *Ann. Paed.* 155, 1940, S. 325—344. — 31. TAMURA, M.: Hereditary thrombasthenia. Case. *Hukuoka acta med. (Abstr. sect.)* 33, 1940, S. 25—26. — 32. SCHLICKE, C. P. und HALL, B. E.: Hereditary pseudohaemophilia. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 13, 1938, S. 529—533. — 33. NORDENSON, N.: Indikationer för splenectomi. *Sv. Läk. tidn.* 38, 1941, S. 2785—2798. — 34. QUICK, A. J., zit. n. HADEN, R. and SCHNEIDER, R.: The hemorrhagic diathesis. *Am. J. clin. Path.* 11, 1941, S. 263—274. — 35. LOZNER, E., JOLLIFFE, L. and TAYLOR, F. H. L.: Hemorrhagic diathesis with prolonged coagulation-time associated with a circulating anticoagulant. *Am. J. med. Sci.* 199, 1940, S. 318—327. — 36. WEISFELT, L. R.: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 1941, S. 2423—2431.

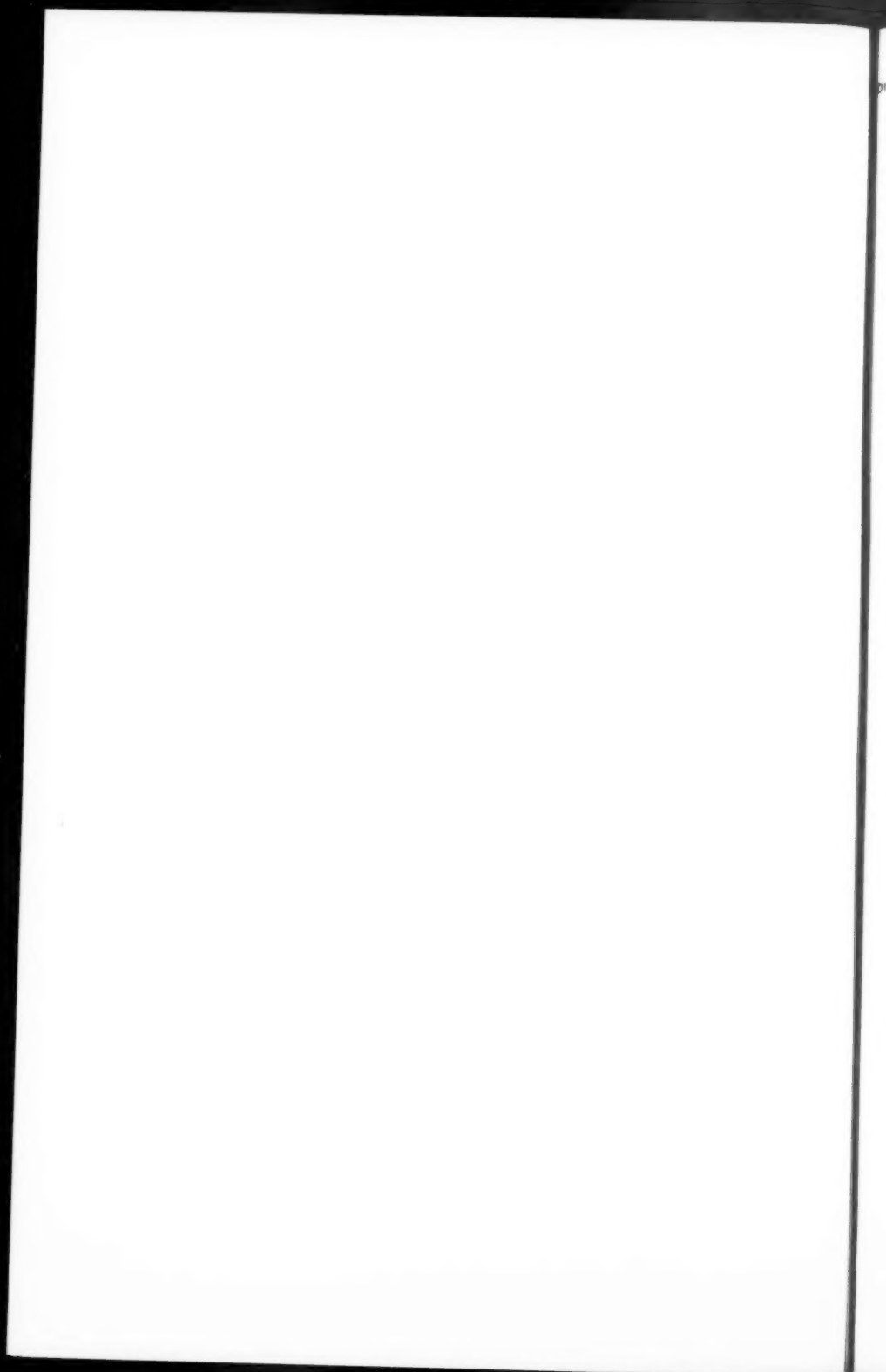




Blutausstrich des Falles.

Links unten normalgrosser Thrombozyt, im Mittelhöhe ein Riesenthrombozyt
(längster Durchmesser wie der des Lymphozyts ganz rechts).





ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KOBENHAVN, S. MONRAD, KOBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM, J. VAN LOOKEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXX. Fasc. 3

20: IV. 1943

Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag
UPPSALA 1943

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

23 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält circa 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20.

ACTA PÆDIATRICA





K-vitaminresistente Hypoprothrombinämie bei Frühgeborenen Kindern während der ersten Lebenswoche.

Von

J. HENNING MAGNUSSON.

Einleitung.

Einer grossen Anzahl von Untersuchungen verdanken wir unsere heutige Kenntnis, dass sich eine leichte Hypoprothrombinämie während der Neugeborenenperiode bei den allermeisten Kindern mit wenigen Ausnahmen nachweisen lässt — die sog. physiologische, transitorische Hypoprothrombinämie der Neugeborenen (NYGAARD). Nur bei einer kleinen Minderzahl der Neugeborenen ist die Prothrombinzeit hochgradig verlängert. In extremen Fällen kann diese Gerinnungsstörung so ausgesprochen sein, dass das Blut überhaupt nicht mehr gerinnt. Diese Hypoprothrombinämie der Neugeborenen reagiert prompt auf die Zufuhr von K-Vitamin. In der Regel wird das Präparat per os oder intramuskulär verabreicht. Nur in den Fällen, wo ein besonders rascher Effekt nötig ist, wird es intravenös injiziert. Die gewöhnlich angewandte Dosis ist 10 mg, obwohl sich in gewissen Fällen eine erheblich niedrigere Dosierung als durchaus hinreichend erwiesen hat (PLUM und DAM). Bei dieser Behandlung wird die Prothrombinzeit schon binnen wenigen Stunden kürzer, um innerhalb 24 Stunden den für das Alter normalen Wert zu erreichen und dann auf ungefähr demselben Niveau zu bleiben.

Mit der vorliegenden Arbeit wird ein Bericht über einige vereinzelte Fälle von Hypoprothrombinämie bezweckt, welche,

wie sich ergab, gegen die Behandlung mit Vitamin K ganz oder teilweise resistent waren. Zu einer ersten diesbezüglichen Beobachtung hatte ich im September 1940 Gelegenheit. Das betreffende Kind (J.-Nr. 2137/1940) hatte ein Geburtsgewicht von 1400 g und wies klinische Symptome einer intrakranialen Verletzung auf. Die Prothrombinzeit betrug am ersten Lebenstage mehr als 10 Minuten, und aus diesem Grunde wurden 20 mg Vitamin K intramuskulär injiziert. Am dritten Lebenstage, einige Stunden vor dem Tode des Kindes, war die Prothrombinzeit immer noch > 10 Minuten. Die Sektion ergab ausgedehnte Blutungen in die weichen Hirnhäute. Nach dieser ersten Erfahrung wurden eine Anzahl weiterer Fälle von K-vitaminresistenter Hypoprothrombinämie beobachtet und verfolgt.

Methodik.

Die Prothrombinbestimmungen wurden mit der von FIECHTER angegebenen Methode ausgeführt, welche eine Modifikation der QUICKschen Makromethode zur Mikroblutentnahme darstellt. Das Blut wurde durch Einschnitt mit einer scharfen Lanzette in den lateralen Teil der Ferse entnommen. Die Kinder wurden mit herabhängendem Fuss aufrecht gehalten. Der Prothrombingehalt wurde durch Bestimmung des Prothrombinindex nach QUICK ermittelt.

Bei der Behandlung fand durchweg K-Vipurum Pharmacia (2-Methyl-1,4-naphthohydrochinonnatriumbisulfat) Verwendung.

Klinische Beobachtungen.

Der Sachverhalt in bezug auf Nahrungsmenge sowie auch Prothrombingehalt des Blutes und Behandlung mit Vitamin K wird von den zu den betreffenden Fällen gehörenden Abbildungen veranschaulicht.

Fall 1. J.-Nr. 1239/1942. Mädchen, sechstes Kind gesunder Eltern, ca. 4 Wochen zu früh geboren. Geburtsgewicht 2080 g.

Bis auf ein verhältnismässig grosses Hämangiom am Hals lagen keinerlei pathologische Veränderungen vor. Das Kind war

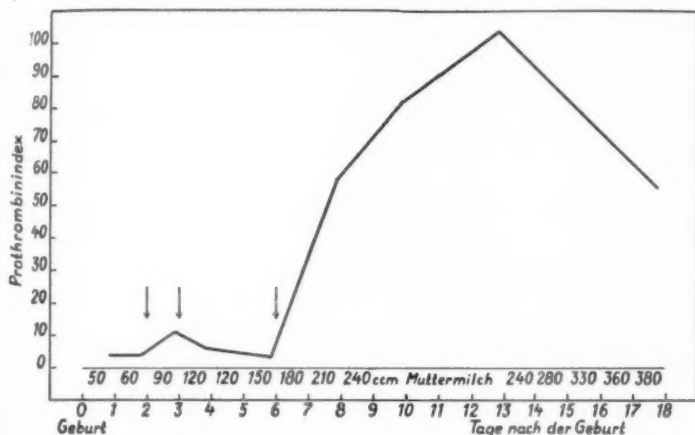


Abb. 1. Fall 1. Prothrombinindex der Mutter unmittelbar nach der Entbindung: 117. ↓ = 10 mg Vitamin K in intramuskulärer Injektion.

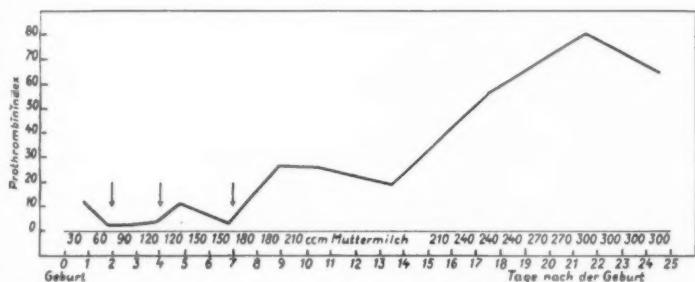


Abb. 2. Fall 2. Prothrombinindex der Mutter unmittelbar nach der Entbindung: 143. ↓ = 10 mg Vitamin K peroral.

leicht zu ernähren, begann am 10. Tage die Brust zu nehmen, wurde 19 Tage alt gesund und als reines Brustkind entlassen. Das Gewicht erreichte seinen niedrigsten Stand (1950 g) am 6. Tage und war bei der Entlassung 2130 g. Das Kind wies einen leichten Ikterus, aber niemals irgendwelche Anzeichen einer Blutung auf, weder an der Haut noch seitens innerer Organe.

Fall 2. J.-Nr. 978/1942. Mädchen, drittes Kind, Mutter litt an Nephropathia gravidarum, 4—5 Wochen zu früh geboren. Geburtsgewicht 1655 g.

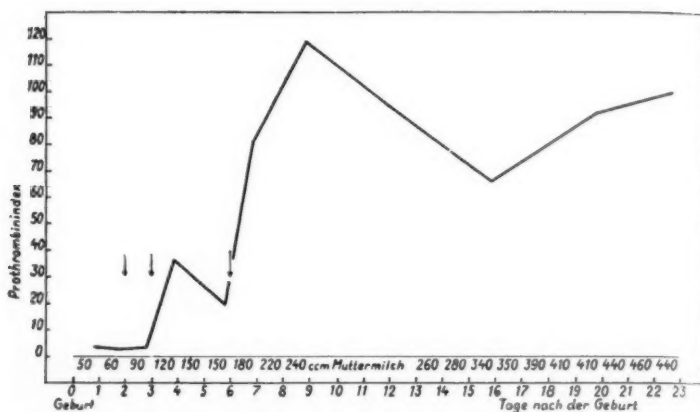


Abb. 3. Fall 3. Prothrombinindex der Mutter unmittelbar nach der Entbindung: 126. ↓ = 10 mg Vitamin K peroral.

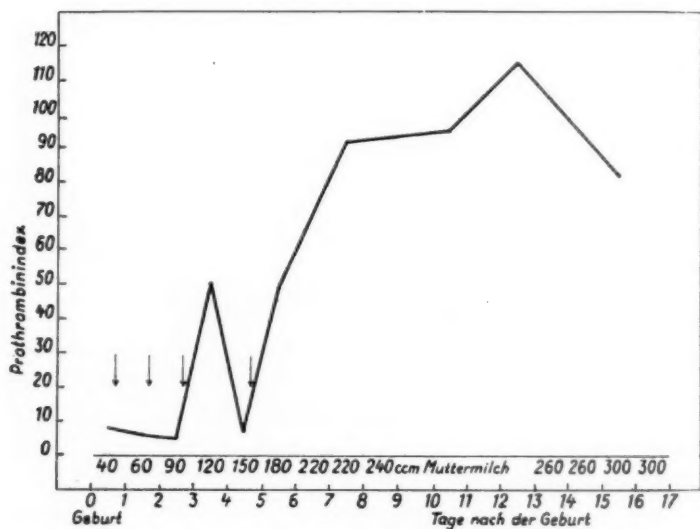


Abb. 4. Fall 4. ↓ = 10 mg Vitamin K in intramuskulärer Injektion.

Abgesehen von der Unreife nichts Pathologisches. Das Gewicht erreichte seinen Tiefpunkt (1580 g) am 7. Lebenstage und war bei der Entlassung (Alter: 6 Wochen) 2160 g. Das Kind bekam während der ersten fünf Tage abgespritzte Brustmilch, dann begann man es an die Brust zu legen, wurde gesund und als reines Brustkind entlassen. Es wies einen mässigen Ikterus, aber keine Anzeichen von Blutungen auf.

Fall 3. J. Nr. 1248/1942. Knabe, Zwilling, Eltern gesund, 2—3 Wochen zu früh geboren. Geburtsgewicht 2000 g.

Keine pathologischen Befunde mit Ausnahme der Unreife. Das Kind war leicht zu ernähren, wurde im Alter von 2 Wochen an die Brust gelegt. Es hatte keinen sichtbaren Ikterus und keine Blutungssymptome. Das Körpergewicht sank am 4. Tage auf das niedrigste Niveau, 1850 g, und war bei der Entlassung 2430 g. Das Kind wurde 4 Wochen alt gesund und als reines Brustkind entlassen.

Fall 4. J.-Nr. 2664/1940. Knabe, sechstes Kind gesunder Eltern, am 1. XII. 1940 ca. 2 Wochen zu früh geboren. Geburtsgewicht 2060 g.

Ausser der Unreife nichts Pathologisches. Das Körpergewicht erreichte am 4. Tage seinen niedrigsten Stand, 1860 g. Bei der Entlassung am 17. XII. 1940 betrug dasselbe 2260 g. Das Kind wurde am 10. Tage an die Brust gelegt, wies einen mässigen Hautikterus, aber keine Blutungssymptome auf, wurde gesund und als reines Brustkind entlassen.

Fall 5. J.-Nr. 429/1941. Mädchen, Zwilling, am 23. II. 1941 ca. 2 Wochen zu früh geboren. Geburtsgewicht 2130 g. Die Mutter war 4 Jahre vorher wegen Lungentuberkulose in einer Heilstätte behandelt worden, und die Möglichkeit eines aktiven Prozesses konnte am Zeitpunkt der Entbindung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Das Kind hatte missgebildete Füsse, aber sonst liessen sich keinerlei pathologische Befunde erheben. BCG-Schutzimpfung wurde am 5. Tage vorgenommen. Das Kind bekam während der ersten fünf Lebenswochen lediglich abgespritzte Brustmilch, dann gemischte Ernährung. Das Körpergewicht erreichte am 4. Tage seinen Tiefpunkt, 2000 g, und stieg später regelmässig, um bei der Entlassung am 12. IV. 1941 3500 g zu betragen. Kein sichtbarer Ikterus, keine Blutungssymptome.

Fall 6. J.-Nr. 1292/1942. Knabe, erstes Kind gesunder Eltern, geb. am 10. V. 1942. Geburtsgewicht 2175 g. In der Ab-

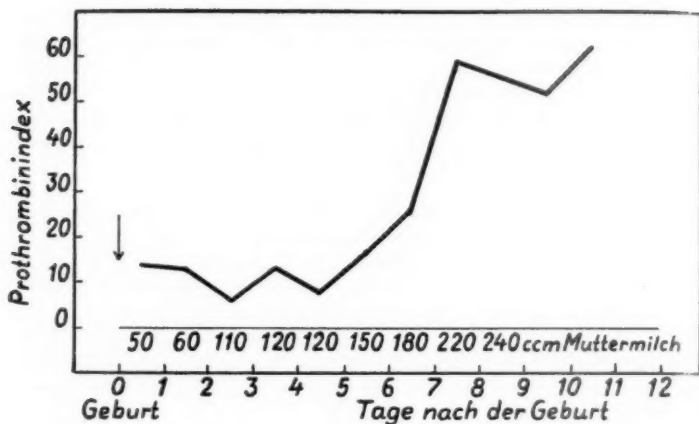


Abb. 5. Fall 5. ↓ = 10 mg Vitamin K peroral unmittelbar nach der Geburt.

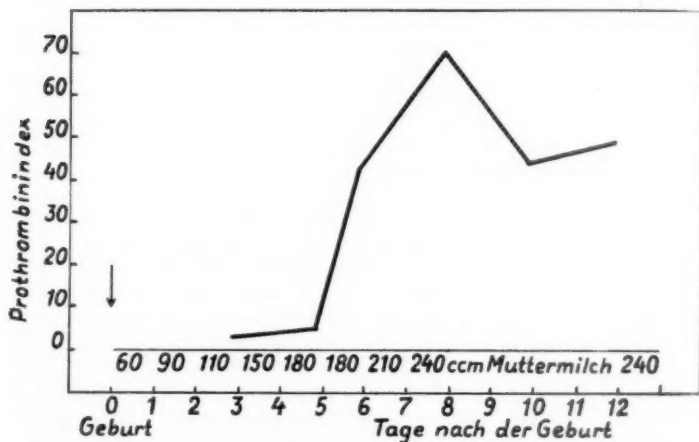


Abb. 6. Prothrombinindex der Mutter unmittelbar nach der Entbindung: 119. ↓ = 10 mg Vitamin K peroral unmittelbar nach der Geburt.

teilung für frühgeborene Kinder 10. V.—22. V. 1942 behandelt, dann auf die Abteilung der Mutter verlegt.

Bis auf die Unreife nichts Pathologisches, keine Anzeichen einer Blutung, nur geringer Ikterus. Das Körpergewicht erreichte

das niedrigste Niveau, 2030 g, am 3. Tage und war bei der Verlegung 2210 g. Das Kind war leicht zu ernähren und erhielt während der ganzen Zeit Brustmilch.

Erörterung.

Gewisse Vorbedingungen müssen erfüllt sein, wenn die Behandlung der Hypoprothrombinämie mit Vitamin K eine befriedigende Wirkung haben soll. Geeignete Präparate müssen gewählt werden, und das Mittel ist in hinreichender Menge sowie auf solche Weise zu verabfolgen, dass es das prothrombinbildende Gewebe erreicht. Das Präparat, welches bei den obigen Fällen gegeben wurde, war während langer Zeit im hiesigen Krankenhaus im Gebrauch gewesen und hatte regelmässig gute Resultate geliefert. Der K-Vitamineffekt derjenigen Verpackungen, welche bei Behandlung der resistenten Fälle Verwendung fanden, wurde ausserdem an anderen ungefähr gleichzeitig stationär behandelten Kindern mit Hypoprothrombinämie nachgeprüft. Da es sich hier um ein wasserlösliches Präparat handelt, dürfte die Resorption sowohl bei intramuskulärer Injektion wie bei peroraler Zufuhr als gesichert erachtet werden können. Eine weitere Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung ist, dass der Organismus imstande ist, bei Anwesenheit von Vitamin K Prothrombin zu bilden.

Bei den oben beschriebenen Fällen handelte es sich jedesmal um vorzeitig geborene Kinder. Über diese Unreife hinaus liessen sich keine Abweichungen von der Norm nachweisen. Der Prothrombinindex der Mütter lag bei der Entbindung alle Male auf dem gewöhnlichen hohen Niveau. Hinsichtlich der Ernährung sei bemerkt, dass diesen Kindern, wie den übrigen frühgeborenen in der Abteilung, wo sie gepflegt wurden, eine möglichst grosse Menge Brustmilch zugeführt wurde.

Trotz relativ reichlicher Milchzufuhr und trotz fehlender Krankheitserscheinungen bestand bei diesen Kindern eine ausgesprochene Hypoprothrombinämie. Die Ursache für diese wie auch für das Ausbleiben der K-Vitaminwirkung dürfte in der mangelnden Geburtsreife zu erblicken sein. Die meisten

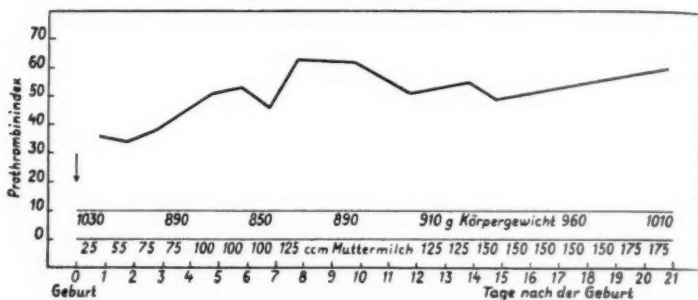


Abb. 7. J.-Nr. 2129/1942. Mädchen, erstes Kind gesunder Eltern, ca 2½ Monate zu früh geboren. Geburtsgewicht 1040 g. Mässiger Ikterus, keine Anzeichen von Blutungen. ↓ = 10 mg Vitamin K peroral unmittelbar nach der Geburt.

Autoren sind darüber einig, dass Hypoprothrombinämie bei frühgeborenen Kindern häufiger auftritt als bei ausgetragenen, ein Verhältnis, welches auch ich bei Untersuchung einer grösseren Anzahl von Fällen gefunden habe. Es ist selbstverständlich, dass dies der Fall sein muss, da ja bei den vorzeitig geborenen sowohl die ungenügende Funktionstauglichkeit der Organe (Leber!), als auch die Trägheit beim Trinken beides Faktoren darstellen, die geeignet sind, das Zustandekommen einer Hypoprothrombinämie zu begünstigen. Nur ROUHUNKOSKI und SAKSELA haben bei einer vergleichenden Untersuchung ausgetragener und frühgeborener Kinder bei den letzteren einen höheren Prothrombingehalt gefunden.

Nur vereinzelte Male weisen die vorzeitig geborenen Kinder bei Zufuhr von Vitamin K eine trägere und unvollständigere Reaktion auf als die ausgetragenen. Die Frage hat auch im Schrifttum sehr wenig Beachtung gefunden. FANCONI erwähnt einen Fall (Geburtsgewicht 1520 g, in der ersten vier Tagen Untertemperatur) mit einer Prothrombinzeit von am 1. Tage 73 Sekunden, welche trotz Zufuhr von 20 mg Vitamin K (Synkavit) am 1.—2. Tage bei Bestimmung am 4. nach wie vor verlängert (64 Sekunden) war. Die oben beschriebenen 6 Fälle mit Hypoprothrombinämie während der 1. Lebenswoche trotz Zufuhr von Vitamin K sind auch nur ausnahmsweise

gemachte Beobachtungen bei laufender Untersuchung einer grossen Anzahl von frühgeborenen Kindern. Gewöhnlich verschwindet die Hypoprothrombinämie bei Behandlung. Diejenigen Kinder, welche bei der Geburt prophylaktisch Vitamin K erhielten, haben auch in der Regel während der 1. Woche einen befriedigenden Prothrombingehalt des Blutes. Um dies zu beleuchten, wird in Abb. 7 der Sachverhalt bei einem der kleinsten prophylaktisch behandelten frühgeborenen Kinder wiedergegeben, welche in diesem Jahre in der Abteilung behandelt worden sind.

Zusammenfassung.

Es wird über sechs vorzeitig geborene Kinder mit ausgesprochener Hypoprothrombinämie berichtet, welche sich als gegen Behandlung mit Vitamin K während der 1. Lebenswoche ganz oder teilweise resistent erwiesen.

Schrifttum.

FANCONI, G.: Die Störungen der Blutgerinnung beim Kinde mit besonderer Berücksichtigung des K-Vitamins und der Neugeborenenpathologie, Georg Thieme, Leipzig, 1941. — FIECHTER, N.: Schweiz. Med. Wschr. (23. März) 1940, S. 269 (70. Jahrgang). — NYGAARD, K. K.: Acta Obstetr. et Gynaecol. Scand. 19, S. 631, 1939. — —: Hemorrhagic Diseases, C. V. Mosby Company, St. Louis, 1941. — PLUM, P. und DAM, H.: Klin. Wochenschr. 1940, 2, S. 853. — QUICK, A. J., STANLEY-BROWN, M. und BANCROFT, F. W.: Amer. J. med. Sci. 190, S. 501, 1935. — ROUHUNKOSKI, M. und SAKSELA, N.: Nordisk Medicin 12, S. 3007, 1941.

Two Cases of Progeria complicated by Microphthalmus.¹

By

ANNIE SCHONDEL.

In 1897 GILFORD (10) reported two cases of what he called »mixed premature and immature development», and in 1904 (11) he named this syndrome progeria (prematurely old), and characterized it as a morbid condition in which the patient got old too early, his development was retarded and had some resemblance to the normal. Gilford gave an excellent description of the symptoms of this strange affection, of which only additional 15 typical cases have been reported in the literature (see Table I). The cases described by RAND (1914), FARRAN-RIDGE (8) (1921), TALBOT (26) (1923), APERT and ROBIN (1) (1927), WALDORF and CASTILLO (28) (1928) and KORSGAARD (15) (1940) are not typical.

The clinical picture of the affection is very characteristic, the appearance of the patients very peculiar owing to the mixture of infantilism and senility. The cases recorded have been scattered all over the world. The family history of the patients has been negative, the parents being non-related and healthy, and all the other children in the respective families have been normal. Most of the patients are said to have been born at term, but their weight at birth has often been small. At birth, as a rule, nothing striking has been noticed in the appearance of these children, but within the first years of life the appearance is seen to deviate from the normal, and as time goes on this difference becomes more and more

¹ Read before the Danish Pediatric Society, May 28, 1941.



Fig. 1. Photograph of GIL-FORD's original patient, boy aged 17.



Fig. 2. Photograph of MITCHELL and GOLTMAN's patient, girl aged 10.

conspicuous, the senile symptoms becoming steadily more pronounced, so that the patients at the age of 15 years look like very old people. The oldest patient on record was 26, the others have died before the age of 20. When the clinical picture is fully developed the patients resemble each other to such an extent that even the parents have mistaken the photos of other patients for their own child.

The patients are fairly well proportioned dwarfs (see Figs. 1 and 2); the tallest measured 131 cm. in height, while the others have been less than 115 cm. Most often they are very thin. The skin is dry, wrinkled and atrophic, with prominent superficial veins, especially on the skull; and there are scattered areas of brownish pigmentation. The hirsute is extremely scanty, consisting merely in a few grey hairs on the scalp; also the eyebrows and lashes are scanty. The subcutaneous adipose tissue is almost entirely absent.

The theca of the skull is normal in size for the age of the patient, but gives the impression of being large and slightly

hydrocephalic. The face is small, the bones are thin, and the anterior fontanelle is often patent. The mandible is poorly developed, the chin small and retracted which, together with the arcuate forehead and the beaked nose, gives the patient a characteristic bird-like appearance. The lobes of the ears are often deformed. The eyes look large and protruding, partly because the eye slits are rather narrow, and partly because the facial subcutaneous tissue is markedly atrophied. Owing to small size of the jaw, the arrangement of the teeth is irregular, and often several teeth are missing. The gums are atrophic, the palate high and narrow, the uvula often rudimentary.

The clavicles are short and delicate and the chest is more conical than normally, with a narrow superior aperture, resulting in narrow shoulders. There is pronounced lumbar lordosis with thoracic kyphosis and allate scapulae. The abdomen is large and protuding. Auscultation reveals evidence of arteriosclerotic changes, and the peripheral arteries are sclerotic.

The extremities are slender, the lower ones rather short. The diaphyses of the long bones are delicate with normally developed epiphyses, making the joints look large. Arthritis with reduced mobility is a common finding, so that the knees cannot be fully extended. The nails have undergone trophic changes, being dry and brittle; often the distant phalanges of the fingers are clubbed.

The external genitals in the younger patients are normal for the age, in the older patients they are somewhat underdeveloped. Still, spermiogenesis has been demonstrated in two of the patients, but otherwise there have been no signs of puberty.

On X-ray examination all the bones are found to be delicate, thin and osteoporotic, with broad epiphyses as compared to the diaphysis. The distal phalanges of the fingers and toes are often pointed, with rudimentary diaphyses. The cranial bones are very thin, with conspicuous digitate impressions. The sella turcica has been enlarged in two cases. Coxa valga has been present in several cases.

The intelligence of the patients is normal; they are a little wise for their age, often musical. The voice is high and somewhat shrill. They tire readily, and feel cold easily. The rate of metabolism has been increased in one case, otherwise normal. The blood picture shows no particular feature. The Wassermann reaction has been negative except in one patient. Neurologically no abnormality has been demonstrated except in two of the patients who had hemiplegia. There have been no symptoms of digestive, urinary or respiratory disturbances. On the other hand, signs of arteriosclerotic changes in the circulatory system have been appearing gradually. Four of the patients had symptoms of cardiac asthma, and died of heart failure, two had hemiplegia and one of them died suddenly, a couple of years after. Autopsy on this patient showed a small atrophic hemisphere of the brain with signs of previous hemorrhage, while the heart and blood vessels showed pronounced arteriosclerosis. Three of the patients presented pronounced sclerodermia, and two of these showed hypercalcemia. Dislocation of the hip was found in two of the patients.

In the Pediatric Department of the Rigshospital two patients have been admitted for progeria.

Case 1.

(Record No. 60/1936.) Female, aged $5\frac{1}{2}$ years, born $\frac{4}{4}$ 1930. Admitted $\frac{11}{11}$ 1935— $\frac{1}{2}$ 1936. *Diagnosis:* Progeria, Microphthalmus.

History: No similar case in the family. She is No. 3 of 3 children; the two others are well, perfectly normal and well-proportioned. She is said to have been born at term, by natural delivery, but weighed at birth only 1,750 g., and measured 42 cm. in length. She was breast-fed for 3 months, whereafter she was given milk mixtures and, later, infantile diet. Of diseases common in childhood she has had measles, whooping-cough, German measles and mumps.

The mother noticed that ever since birth her build had differed from that of the other children. She was very delicate, and her face was small, with small, sunken eyes. She cut her first tooth at the age of 4 months; she was able to walk at the age of 11 months and talked at the age of 1 year. Her growth has been



Fig. 3.



Fig. 4.

Patient no. 1, 5 years old.

slow and she has always been thin; her appetite has always been poor. Her growth of hair has been very scanty, and eyebrows and cilia have been absent. On the other hand, her mental development has been normal; it is easy for her to learn songs and verses. She was admitted to this department on account of her defective physical development.

Physical Examination (see Figs. 3 and 4): The patient was a little girl of delicate frame, weighing only 11 kg., and measuring 93.5 cm. in height (about 10 cm. too short for the age). The subcutaneous adipose tissue was scanty everywhere, her musculature very poor, and on standing she presented a pronounced lumbar lordosis. Mentally, on the other hand, she was normally developed. At first she was a little uneasy, later she felt at home and proved to be bright, a little spiteful.

The skull was large in proportion to the face, which looked like that of an old woman. The skull was square, rather hydrocephalic in form, with strongly developed and protruding frontal tuberosities. Circumference of the head: 46.5 cm. Veins outstanding. Growth of hair very scanty: Light, almost white hairs along the margin; no eyebrows or cilia. The nose was small and arcuate; the chin small, poorly developed and receding.



Fig. 5. Patient no. 1.

Eyes small and close-set, with very arcuate corneae. Accurate determination of the visual acuity impossible. After instillation of atropin, only slight dilatation of the pupil. No constant strabismus; frequent nystagmus. Finger count at a distance of half a meter. She held the pictures close to her eyes when she wanted to look at them.

Her teeth were all milk teeth, strongly affected by caries. On account of the poor development of the jaws the incisors were set in two rows. The uvula was merely rudimentary. On the neck a few small lymph glands could be palpated. The chest was narrow, measuring 44.5 cm. in circumference.

Auscultation of the heart and lungs: Normal findings. Abdomen: Flabby, a little large. Extremities: Slender and delicate; feet a little long. Reflexes normal. Nails normal.

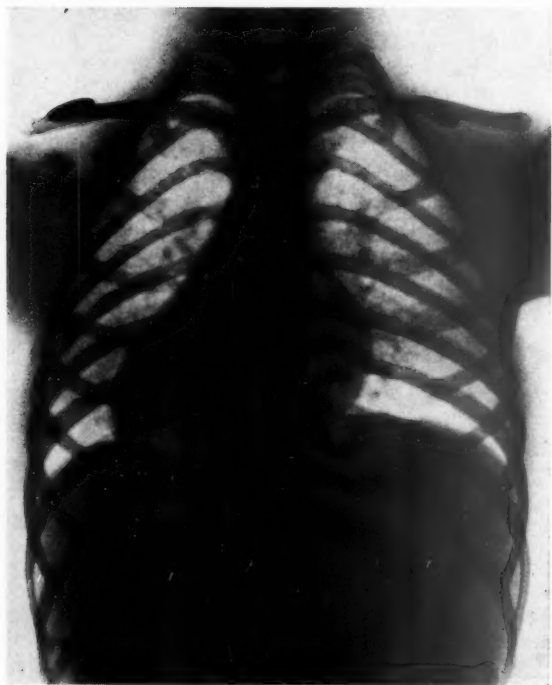


Fig. 6. Patient no. 1.

Roentgenography (NORGAARD): The skull (see fig. 5) showed a large and broad cranium with very thin bones and rather distinct digitate impressions. The sutures were distinct but not increased in width. Anterior fontanelle barely closed, and here the skull was particularly thin. On the whole, the cranium resembled a hydrocephalic skull. Sella turcia not enlarged, measuring about 60 sq. mm., which is normal for her age. Absence of severalanlage for permanent teeth among the incisors, canines and premolars in the upper jaw as well as in the lower. Features symmetrical.

Chest (see Fig. 6) pointed, conical, with small superior aperture. Clavicles horizontal, but small and strikingly short. Heart and lungs: No abnormality.

Hands: Development of osseous nuclei corresponding to the age of the child. Distal phalanges normal.

Laboratory Examinations: Tuberculin test (Moro) negative. Wassermann negative. Urine: No abnormal elements. Hemoglobin: 90 %. Sedimentation rate: 13 mm./1 hr. Serum calcium: 10.8 mg. %. Blood urea: 24 mg. %.

Ambulatory Examination, March 1942:

The patient is now 12 years old and apart from chicken-pox she has not had any disease since her discharge from the hospital. She romps about all day long, preferably with boys, without tiring, she never feels cold; and she is always in good spirits. She attends the school for weak-sighted children, where she gets along well. She wears glasses with convex lenses, and is able to get about alone. Her appetite is rather poor, but otherwise she has no digestive complaint, nor any complaint of cardiac, respiratory or urinary disturbances. Her only complaint is her small stature.

Mentally she appears perfectly normal and sensible.

Height: 120 cm, (so she has grown 27 cm. in 6 years, but she is still about 20 cm. below the normal height for her age). Weight: 20.5 kg. Apart from her height, her appearance is practically unchanged. Her frame is slender, with lordosis and projecting scapulae.

The skin of the skull is tight and atrophic, with distinct venous configuration. The skin is also tight on the abdomen, but normal on the extremities. Hardly any subcutaneous adipose tissue. No abnormal pigmentation. Hair on the head scanty, thin and light; otherwise no hairs anywhere. No sign of puberty.

Skull: Circumference 48 cm. Frontal tuberosities protruding. Nose pointed and arcuate with distinct configuration of the cartilages. Chin small and receding. Anterior fontanelle closed. Eyes small and close-set. Ears small. Teeth severely attacked by caries. Of permanent teeth she has had only the two superior medial incisors, which are small and pointed. In the lower jaw the incisors are set in two rows. Uvula rudimentary. Tonsils not enlarged.

No enlargement of the cervical, axillary or inguinal lymph glands. Clavicles apparently short. Auscultation of the heart and lungs: No abnormality. Abdomen normal. External genitals normal.

Extremities: Slender. Skin normal. Blood vessels not sclerotic. Knee-joints appearing large, incapable of full extension, but the mobility is otherwise normal. Musculature fairly good. Nails normal, without trophic changes.

Eyes: Close-set with a distance between the pupils of 40 mm. There is a somewhat variable convergent strabismus; rather rapid

horizontal-rotatory nystagmus. Corneae small, 8 mm. in diameter; the right more arcuate than the left; old fine precipitates on the posterior surface of the corneae. Configuration of the iris markedly effaced. Vascular configuration hardly visible. Iris somewhat funnel-shaped, reminding of iris bombée. In the pupil, some cicatricial remnants of an exudate adherent to the anterior surface of the lens. Ophthalmoscopy shows red reflex, but details cannot be made out on account of nystagmus. Diagnosis: Congenital microphthalmus; Sequelae of iritis; Nystagmus. Signed KNUD RASMUSSEN.

X-ray Examination (NØRGAARD): Skull of same appearance as before, with broad and large calvarium of rather thin bones; sutures distinctly visible, but not too wide. Sella turcica of normal size and form.

The skeleton of the face is relatively small, particularly narrow. Orbits relatively small and close-set especially in relation to the large calvarium. As far as can be seen, the anlage of several permanent teeth are missing, especially corresponding to premolars, canines and lateral incisors. Undoubtedly, however, the upper incisors are permanent teeth. There are 2 molars on each side, in the lower jaw as well as in the upper.

Right wrist: Development of the bones corresponding to the age of the child.

Case 2.

(Record No. 320/1941.) Male, born $7/12$ 1933, son of printer. Admitted $24/5-5/6$ 1941. *Diagnosis*: Progeria; Microphthalmus.

History: Both parent are normal and well, non related. There has been no inbreeding in the family, nor any other case like that of our patient, nor any other developmental abnormality; and he is not related to the first-mentioned patient.

He is No. 3 of 4 children; the three others (brothers) are perfectly well and normal. He was born in the Lying-in Department B, the Rigshospital, by natural delivery, but the mother had bled a little during her pregnancy, and, in spite of confinement to bed, the parturition took place 4-6 weeks before term. The child weighed at birth 2,250 g. and measured 44 cm. in length. In the case record of the lying-in department nothing is said about the appearance of the child. He was breast-fed for 7 months, then given milk mixtures.

Physical Examination: At the age of 5 months he was admitted to this department, $14/5-19/5$ 1934, for rickets, congenital cataract and microcornea. The parents had noticed that he was incapable of fixation. At this time his weight was 5,190 g., length 55 cm.,

circumference of the head 40 cm. In the case record it says, that he was looking rather nice and well-nourished. He was able to carry his head, but not to sit alone. There was a venous configuration on the nose. His cranial bones were very thin and soft, the anterior fontanelle large (3×5 cm.), and there was a slight rickety rosary. X-ray pictures of the left forearm and leg showed slight rickets with bowlformed contours of the distal ends of the ulna and fibula. Serum Ca: 9.6 mg. %. Blood P: 2.9 mg %; phosphatase: 0.70 unit. Hb.: 72 %. Moro test negative.

Eye examination demonstrated the presence of nystagmus, strabismus, small corneae and pronounced cataractous changes in the lenses. An eye operation was advised when his condition allowed it; and he was admitted to the Eye Clinic $^{26}/_{11}$ — $^{24}/_{12}$ 1934. In the case record of the eye clinic it says that he was a little obese that his size corresponded to his age (1 year). He was able to sit up only with support of the



Fig. 7.

Patient no. 2, 7 years old.



Fig. 8.



Fig. 9.

back. The skull was nearly of normal size, but the frontal tuberosities were very protruding and the veins on the nose dilated. There was a rather marked degree of bilateral microphthalmus. The upper eyelids were short, with slightly protruding folds, the sclerae somewhat bluish. The pupils reacted lively to light. Both lenses were cataractous. The cornea measured only 7 mm. in diameter. The convergent strabismus and nystagmus were unchanged. In December, cataract operation was performed on both eyes, in two sittings, with evacuation of fluid opaque masses. When then he contracted measles, he was transferred to the Blegdam Hospital (epidemic diseases), where he stayed from $^{24}/_{12}$ 1934 to $^{4}/_{1}$ 1935 for measles and bronchitis.

At the age of 3 years he was readmitted to the Blegdam Hospital, $^{31}/_{7}$ — $^{25}/_{8}$ 1937, this time for scarlet fever (stage of desquamation).

Of other diseases of childhood he has had chicken-pox at the age of 2 years, and whooping-cough at the age of 6. He had his first tooth at the age of 12 months, was able to walk at the age of 18 months, talked and became cleanly at the age of one year.

The mother has never noticed anything particularly abnormal in his appearance except that he was underweighty, with poor appetite, and attributed this to his small size at birth.

Two amateur photos — unfortunately unsuitable for reproduction — taken at the age of $1\frac{1}{2}$ and $2\frac{1}{2}$ years, show distinctly the pointed nose, the protruding forehead and the receding chin. He plays well with his brothers, although his sight is poor, and he gets along well with them and with other children too. His brothers have taught him the first elements of arithmetic. He is always in good spirits. He is musical and plays small songs on the piano; he likes to listen to the wireless, wherefrom he picks up small songs. His memory is good, and he does not tire very readily. The hair has always been scanty, and he was never had more hair than now.

On $^{24}/_{8}$ 1941 he was transferred to this department from the eye clinic, in order to have it decided whether he is intelligent enough to be placed in the Institute for the Blind.

Physical Examination (see Figs. 7, 8 and 9): He is small of size, measuring 102 cm. in height (15 cm. under the height corresponding to his age) and weighing 15,300 kg. which is about 2 kg. under the normal weight for his age; but his nutrition is fairly good. Trunk of normal size, but extremities delicate and relatively short.

His appearance reminds peculiarly of that of an old man. Owing to the protruding frontal tuberosities, his skull seems rather

large, but circumference — 51 cm. — is normal for his age. The face is somewhat small, narrowing downwards; the chin is small and markedly retracted. The nose is pointed and beaked. The skull feels firm throughout; the fontanelles are closed. The skin over the theca is thin and atrophic, tight and showing a very distinct venous configuration, frontal as well as occipital. Still, the skin can be pushed back and forth. The hair is extremely scanty, with high temples and a bald crown. The eyebrows are almost completely absent, the eyelashes short and scanty. Complexion pale, somewhat translucent. Ears short but broad. Hearing normal. The nose is narrow and arcuate; here the skin is thin and atrophic, with distinct venous configuration and phlebectases; the cartilages present themselves distinctly through the skin.

The eye deformity stamps the face rather conspicuously. The eyeslits are a little narrow, and the eyelids somewhat tight, so that the ocular bulbs, even though smaller than normally, still are slightly protruding; but their appearance cannot be designated as exophthalmus. The corneae are smaller than normally, and the pupils are small too. There are irregular bilateral nystagmus and convergent strabismus. Finger count at a distance of 2—3 meters.

The palate is high and narrow, the uvula small, and the tongue normal. All the milk-teeth are very caried. The position of the teeth is slightly irregular in the lower jaw. The four 6-years' molars have erupted and look well.

The thyroid appears to be normal. The vertebral column is straight, but there is a pronounced lordosis in standing posture; distinct spina bifida, corresponding to the two upper lumbar vertebrae. The chest is small above, with rounded shoulders and winged scapulae. There is a slight Harrison's groove. The nipples are present.

Auscultation of the heart and lungs: Normal findings. Pulse 72.

The abdomen is rather large and protruding. There is a small umbilical hernia, and a distinct diastasis is felt between the rectus muscles. The skin over the chest and abdomen is normal, and here the subcutaneous adipose tissue is normal. The external genitals are normal, corresponding to his age; both testes are in the scrotum. Cremasteric and abdominal reflexes normal.

The extremities, as mentioned, are slender and short. The femurs are a little curved; in frontal view, the crura are straight, but curving a little backwards. In standing posture, the knees are not completely extended. The skin is normal, movable; a couple of pigmented areas are seen on the legs; the venous configuration is rather distinct. The musculature is poorly developed,

especially that of the legs. All reflexes normal; knee-jerk lively; no clonus; Babinski negative. Sensibility normal. All the joints are freely movable, and all but the knee-joints can be extended and flexed completely. The finger-joints can be hyperextended. Hands of normal size; fingers thin, but slightly clubby, with particular thickening of the area just proximal to the nails; nails normal, without trophic changes. Knee-joint appearing larger than normal for his age; circumference 23.5 cm. Feet and toes normal.

Eye Examination: Findings as described previously. Bilateral microphthalmus. Irregular bilateral nystagmus. Strabismus. Binocular vision; finger count at a distance of 2—3 m. with + 10.00 sf. Ophthalmoscopy impossible. He is recommended for education in the Institute for the Blind.

Psychiatric Examination: Mental habitus corresponding to his age; he answers questions quickly and sensibly; he likes to sing little songs. He is good at arithmetic. Excellent concentration power. He is bright and sensible. Age of intelligence: 8 years. I. Q. 108.

X-ray examination of the skull (see Fig. 10) shows a large cranium with thin bones and very conspicuous digitate impressions; its form is not quite hydrocephalic. Sutures distinctly visible. Sella turcica normal, not enlarged. Commencing change of teeth; many of the remaining milk-teeth show distinct absorptive processes at the roots, besides caries. Of permanent teeth the only visible anlage are those of two incisors in the upper jaw and two in the lower, besides the first and second molars, upper and lower. Thus, numerous anlage of permanent teeth are absent, and this defect is symmetrical.

Roentgenography of the chest (see Fig. 11) shows a somewhat delicate bony frame with a small superior aperture. Ribs normal. Clavicles not definitely short. Heart and lungs: No abnormality.

Roentgenography of the hands and feet show somewhat retarded development of the osseous nuclei; all epiphyseal nuclei are present but smaller than usual in a child of 7 years. No sign of arteriosclerosis in the legs. Slight backward curvature of the tibia, but otherwise normal structure. No abnormality of the distal phalanges.

Laboratory Examinations: Wassermann negative. Tuberculin test (Moro) negative. Urine: No abnormal elements. Hemoglobin: 91 %. Red blood count: 5.18 million. White blood count: 7300. Differential count; Staff nuclear neutrophils 9 %; segment-nuclear neutrophils 72 %; lymphocytes 15 %; monocytes 4 %. Blood pressure: $95/55$. Serum Ca: 10.3 mg. %. Blood P: 3.9 mg. %. Phosphatase: 91 units (Vermehren). Blood cholesterol: 158 mg. %.



Fig. 10. Patient no. 2.

Fasting blood sugar: 85 mg. %. Glucose tolerance test: Normal rise of the blood sugar curve to 175 mg. %. Electrocardiography: Normal findings. Basal metabolism normal. Temperature normal except in a period when he had a cold. Appetite fairly good.

Treatment: He was tentatively given thyroid, 100 units daily, which was tolerated well but gave no noticeable effect.

Epicrisis.

In the two cases here recorded the patients are thought to be suffering from progeria, of the type described by Gilford. The patients are a girl, aged 10 years, and a boy of 7 years, who look a great deal alike (see photos) and both resemble the cases described in the literature. Both are well-proportioned dwarfs, of delicate frame and underweight. In both, the skull appears hydrocephalic, owing to the protruding frontal tubero-

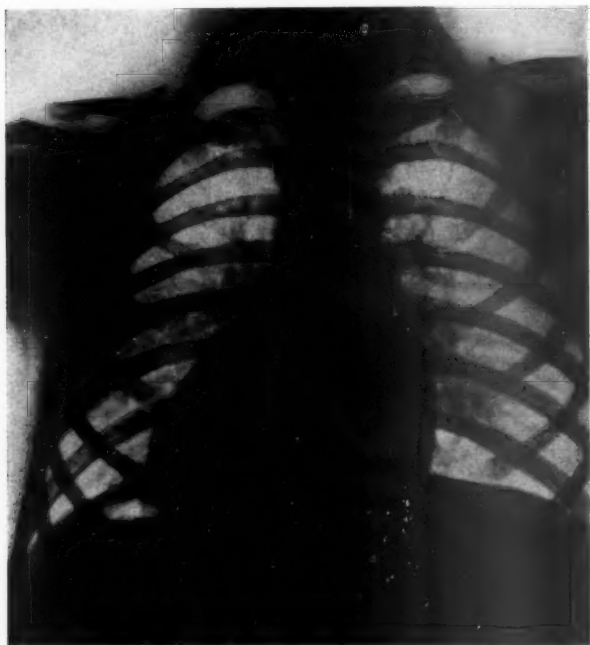


Fig. 11. Patient no. 2.

sities. Their facial features remind of old people, and the hair is very scanty. In both, the nose is pointed and arcuate, the chin small and receding. Both present microphthalmus and defective dental anlage. In standing posture, both show pronounced lordosis with allate scapulae. The chest is small, the extremities slender. The skin of the skull is thin and tight, with distinct venous configuration. Roentgenography shows the bones to be delicate and thin, especially the cranial. The mental habitus is perfectly normal; and both patients are musical.

Comments.

As to the pathogenesis of this affection, opinions have differed widely. GILFORD first assumed that the affection was

due to a pituitary lesion: later, he changed his opinion about it and emphasized that the morbid features presented by this affection could not be ascribable to pathological changes in any single organ but were rather to be interpreted as early phenomena of senility involving the entire organism. RAND and ORRICO (21) thought the cause of the lesion was a pluriglandular process; VARIOT and APERT (1) ascribed it to a suprarenal lesion. On the other hand, KEITH (14), STRUNZ (25), EXAQUET (7) ZEDER (29) and MANSCHOT (19) think it is a pituitary affection. In the case reported by EXAQUET, an enlargement of the hypophysis was demonstrated during an observation period of 3 years, and this author thinks the cause is a tumor of the hypophysis with hypofunction of the acidophils resulting in insufficiency of the growth hormone, and hyperfunction of the basophil cells, resulting in an excess of the thyroid- and parathyroid-stimulating hormones (his patient showed an increase in the basal metabolism and increased serum calcium).

In his patient, aged 5 years, ZEDER found the sella turcica somewhat enlarged, and thought the affection was located in the anterior pituitary, damaging the cells that produce the prehormone for the internal-secretory glands, producing thus the pluriglandular syndrome. MANSCHOT, who has described the autopsy finding in the case reported by SCHIPPERS (23) found a decrease in eosinophil cells in the hypophysis; and he thinks that progeria is to be looked upon as a particular form of hypophyseal dwarfism, which is accompanied by an inadequate development of tissues derived from the mesenchyma. In the cases reported by GILFORD and by ORRICO, on the other hand, the hypophysis was found to be normal on autopsy. Our two patients presented microphthalmus and defective dental anlage — something that hardly can be ascribable to a pituitary lesion. On the other hand, microphthalmus is often associated with widely different deformities. So, it seems to me, we can hardly disregard the possibility that progeria might be due to some embryonic anomalies resulting in premature senility with secondary changes, involving the endocrine glands too.

Table 1. Typical Cases of P

Author	Sex	Age	Height in cm.	Weight in kg.	Birth	Weight at birth
1. HUTCHINSON 1886		3				
GILFORD 1897	M.	15	109	17.2		
2. GILFORD 1897	M.	14	104	16.3	At term	Small
3. VARIOT & PIRONNEAU 1910	F.	15	102	11.6	Premature (1 mth.)	
4. KEITH 1913	M.	18	113			
5. SCHIPPER 1916	M.	4	84	11.3	At term	2750
MANSCHOT 1940		26	115	15.5		
6. ORRICO 1918	M.	19	113	15.4	" "	
7. NASSO 1925	F.	4 1/2	83		" "	
8. CURTIN & KOTZEN 1929 . .	F.	7	96	11.7	Premature (3 weeks)	3500
9. STRUNZ 1929	F.	6 1/2	90	9.4	At term	
10. THIERS & NAHAN 1933 . .	M.	19	131	23.2		
11. SCHIFF 1934	F.	6 1/2	Corresponding to 4 years		" "	2500
12. EXCHAQUET 1935	F.	14	113	12.9	" "	Ordinary
13. BROU, NICOLLE et al. 1935	M.	11	110	14	Premature	2000
14. PAPEK & HADLIK 1938 . .	Original papers not accessible					
15. BARRAUD 1934						
16. MITCHELL & GOLTMANN 1940	F.	10	105	12.7	At term	3855
17. ZEDER 1940	M.	5	83	7.6	" "	2000
18. SCHONDEL 1942	F.	5 1/2	93	10.9	" "	1750
19. SCHONDEL 1942	M.	7	102	15.3	Premature (4 weeks)	2250

The prognosis is bad. The disease leads relatively early to the death of the patient from morbid senile affections. The oldest patient recorded attained the age of 26 years; all the others have died before the age of 20.

Of therapeutic measures, various hormone preparations have been tried, *e. g.*, thyroid, pituitary and suprarenal preparations besides radiation therapy, all to no avail.

s of Progeria reported in the Literature.

Weight at birth	Appearance	Wassermann test	Intelligence	Other Complications	Arterio sclerotic symptoms	Age at death	Cause of death	Autopsy findings
	Typical		Normal		Agina pect.	17	Heart failure	
Small	"		"		" "	18	"	1
	"		"			15		
2750	"		"	Disloc. of hip	Card. asthma	26	Cardiac insuff.	2
	"	Pos. Neg.	"		Hemiplegia	21	died suddenly	3
3500	"	"	I. Q. 76		Hemiplegia	9	Coronary thrombosis	
	"	"	Normal	Sclerodermia				
2500	"	"	"					
Ordinary	"	"	"	Disloc. of hip Hypercalcemia Sclerodermia				
2000	"	"	"					
3855	Typical	Neg.	Normal					
2000	"	"	"	Sclerodermia Hypercalcemia				
1750	"	"	"	Microphthalmus				
2250	"	"	"	Microphthalmus				

¹ The pituitary gland normal. Thymus hypertrophic. Atheromatous changes in the heart and aorta with blocking of both coronary arteries. Kidneys small, atheromatous, contracted.

² Atheromatous changes in the heart and aorta. Slightly contracted kidney. Ant. lobe of hypophysis poor in eosinophil cells.

³ Sella turcica and hypophysis normal. Left hemisphere of brain small and atrophic. Atheromatous changes in the heart and aorta. Suprarenals hypoplastic. Contracted kidneys. Testes hypoplastic.

Summary.

1. A survey is given of the syndrome designated as progeria.
2. Two cases of this affection are described: A girl of 10 years and a boy of 7 years who, besides the typical symptoms of this affection, presented also microphthalmus.
3. The theories concerning the pathogenesis of this affection are mentioned.

References.

- APERT, E. and ROBIN, P.: *Presse med.* 35 I, 433, 1927. — 2. ATKINSON, F.: *Med. Press and Circular*, 34, 1937. — 3. BAUER, J.: *Allgemeine Konstitutionspathologi.* 1917. — 4. BIEDL, A.: *Innere Sekretion* I, 169, and II, 69. — 5. BROC, NICOLLE and DE BEAUJEU: *Presse med.* 43, 786, 1935. — 6. CURTIN, V. and KOTZEN, H.: *Am. J. Dis. Child.* 38, 992, 1929. — 7. EXCHAQUET, L.: *Rev. franc. Pediatr.* 11, 467, 1935. — 8. FARRAN-RIDGE, C.: *J. Neurol. and Psychopath.* II, 253, 1921. — 9. FOG, J.: *Ugeskrift f. Læger* 79, 1046, 1917. — 10. GILFORD, H.: *Medico-chir. Trans.* 80, 17, 1897. — 11. GILFORD, H.: *Brit. med. J.* 2, 914, 1904. — 12. GILFORD, H.: *Lancet*, I, 412, 1913. — 13. HUTCHINSON, J.: *Medico-chir. Trans.* 69, 473, 1886. — 14. KEITH, A.: *Lancet*, I, 305, 1913. — 15. KORSGAARD, R.: *Ugeskrift f. Læger*, 102, 309, 1940. — 16. KRABBE, K.: *Ugeskrift f. Læger*, 78, 1399, 1916. — 17. KRABBE, K.: *Zeitschr. gesamte Neurol. und Psychiat.* 55, 255, 1920. — 18. LEREBoullet, P.: *Paris med.* 23, 118, 1917. — 19. MANCHOT, W. A.: *Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk.* 84, 3774, 1940. — 20. MITCHELL, E. and GOLTMAN, D.: *Am. J. Dis. Child.*, 59, 379, 1940. — 21. ORRICO, J. and STRADA, F.: *Arch. de med. d. enf.* 30, 385, 1927. — 22. SCHIFF, E.: *Schweiz. med. Wehnschr.*, 64, 213, 1934. — 23. SCHIPPERS, J. C.: *Jb. Kinderh.* 84, 459, 1916. — 24. STERN, A. and LIEBERMAN, D.: *Arch. of pediatrics*, 54, 169, 1937. — 25. STRUNZ, F.: *Zeitschr. f. Kinderh.* 47, 401, 1929. — 26. TALBOT, F.: *Monatschr. f. Kinderh.* 25, 643, 1923. — 27. THIERS and NAHAN: *J. Radiol. et d'Electrologie*, 17, 675, 1933. — 28. WALDORF, C. and CASTILLO: *Presse med.* II, 1221, 1928. — 29. ZEDER, E.: *Monatschr. f. Kinderh.*, 81, 167, 1939—1940.

AUS DER KINDERABTEILUNG DES REICHSHOSPITALS, KOPENHAGEN
(CHEFARZT: PROF. DR. MED. C. E. BLOCH) UND AUS ABT. A UND B
DER UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK DES REICHSHOSPITALS (CHEFÄRZTE:
PROF. DR. MED. E. RYDBERG UND PROF. DR. MED.
E. BRANDSTRUP).

Akute purulente Meningitis bei Neugeborenen.¹

Von

E. WINGE FLENSBORG.

Meningitis bei Neugeborenen unterscheidet sich insbesondere in bezug auf Vorkommen, Aetiologie und Symptomatologie in entscheidender Weise von der in anderen Altersklassen beobachteten Meningitis.

Vorkommen:

Im allgemeinen wird das Leiden als recht selten bezeichnet. Dennoch aber ist es mir gelungen, im früheren Schrifttum über diesen Gegenstand insgesamt 150 Fälle von akuter purulenter Meningitis bei weniger als 1 Monat alten Kindern ausfindig zu machen.

Unter den grösseren Krankenmaterialsammlungen sind zu nennen HOLTS (24) 8 Fälle bei Neugeborenen unter insgesamt 300 Fällen bei solchen und Kleinkindern aus dem Jahre 1911; FOTHERGILL & SWEET (18) berichteten 1933 über ein Material von insgesamt 415 Fällen von akuter purulenter Meningitis bei Kindern von 0—12 Jahren und darunter waren 29 Neugeborene. CRAIG (13) veröffentlichte 1936 21 Fälle von purulenter Meningitis bei 4—20 Tage alten Kindern und CISLAGHI (11) im Jahre 1940 8 Fälle. Ausserdem sind zahlreiche Einzelfälle und kleine Materialsammlungen veröffentlicht worden (s. Näheres unter Aetiologie).

¹ In der Dänischen paediatrischen Gesellschaft in Kopenhagen d. 25/11 1942 in abgekürzter Form gehaltener Vortrag.

Im dänischen und übrigen nordischen Schrifttum ist meines Wissens nur über 2 Fälle von Meningitis bei Neugeborenen berichtet worden (BOILÉN (5) 1935 und RYDBERG (43) 1932). CRUIKSHANKS (15) Bericht über 33 Fälle von purulenter Meningitis bei einem Sektionsmaterial von 800 (2—17 Tage nach der Geburt verstorbenen) Neugeborenen deutet darauf, dass die Krankheit nicht ganz so selten ist, wie sonst allgemein angenommen wird.

Ätiologie:

Während Meningitis bei Erwachsenen, Kindern und älteren Kleinkindern meist von *Meningokokken* verschuldet ist, verhält es sich bei Neugeborenen ganz anders: Bei diesen ist Meningokokkenmeningitis überaus selten. Insgesamt finden sich Berichte über Einzelfälle von KOPLIK (27), MILLER (34), ROOT (42), COOKE & BELL (12), McLEAN & CAFFEY (33), BROWN & SILVERTHORNE (9), FOTHERGILL & SWEET (18) und DAVID (41). Das jüngste der Kinder mit Meningokokkenmeningitis war 17 Tage alt.

Etwas häufiger werden verschiedene pyogene Kokken als Urheber der Meningitis bei Neugeborenen angetroffen.

Streptokokken wurden 23mal als Urheber der Meningitis bei Neugeborenen nachgewiesen, nämlich 1 Fall von COOKE & BELL (12), 7 Fälle von CRUIKSHANK (18), 9 von FOTHERGILL & SWEET (18), 1 von DAVID (41), 2 von CRAIG (13), 3 von CISLAGHI (11).

Pneumokokken wurden 12mal nachgewiesen: 1 Fall von HERMANN (22), 1 von KOPLIK (27), 1 von L'ESPÉRANCE (30), 3 von CRUIKSHANK (15), 5 von FOTHERGILL & SWEET (18) und 1 Fall von CRAIG (13).

Staphylokokken wurden in 9 Fällen ermittelt: 1 Fall von LINDBERG (32), 2 von KARPLUS (26), 1 von CRUIKSHANK (15), 3 von CRAIG (13) und 2 von CISLAGHI (11).

Staphylokokken + *Streptokokken* wurden auch in 7 Fällen ermittelt: 6 von HOLT (24) und 1 von CRAIG (13).

Staphylokokken oder *Streptokokken* zusammen mit *Bact. coli*

wurden von RAVID (41) und CRAIG (13) in 1 bzw. 3 Fällen beschrieben.

BRADFORD & KELLEY (8) haben 1 Fall von *Gonokokkenmeningitis* bei einem Neugeborenen beschrieben und in WHITES (50) Falle war die Meningitis von *Micrococcus catarrhalis* verschuldet.

Pfeiffermeningitis bei Neugeborenen hat DAVIS (16) in 2 Fällen beschrieben (5 Tage alte Zwillinge); FOTHERGILL & SWEET (18) und CISLAGHI (11) haben je 1 solchen Fall.

Weitaus die häufigste Ursache akuter purulenter Meningitis bei Neugeborenen sind indessen *Coli-Bacillen und andere verhältnismässig apathogene Gram-negative Stäbe*. Insgesamt finden sich unter den 131 Fällen von Meningitis bei weniger als 1 Monat alten Kindern mit sicherer bakteriologischer Diagnose 68 von Coli-Bacillen oder coliähnlichen Bakterien verursachte Fälle (50 %). Es sind im ganzen 48 Fälle von Bact. coli-Meningitis beschrieben worden, nämlich 11 von CRUIKSHANK (15), 8 von FOTHERGILL & SWEET (18) und 10 von CRAIG (13). Ausserdem ist eine grosse Anzahl Einzelfälle und kleiner Materialsammlungen veröffentlicht worden: SHERER (45) und GIBBENS (19) haben je 3 Fälle, HOLT (24) hat 2 und GOLDBREICH (20), KOVALEWSKY & MORO (28), FORBES (17), v. REUSS (48), KOPLIK (27), BARRON (4), LINDBERG (32) sowie KARPLUS (26), ATTENSTAEDT (3), BOILÉN (5) und CROCKFORD (17) je 1 Fall.

Die folgenden Bakterien sind ein einzelnes Mal oder wenige Male als Urheber akuter purulenter Meningitis bei Neugeborenen nachgewiesen worden: »Bact. coli immobilis« (HINSDALE (23)), »Bact. coli immobilis capsulat.« NOEGGERATH (38)), Bact. coli anaerogenes (RAUCH & KRINSKY (40)), »Bact. elasticum« (COOKE & BELL (12)), Bact. lactis aerogenes (SHIEB (47) und FOTHERGILL & SWEET (18)), Bact. Friedländeri (FOTHERGILL & SWEET (18)), Bact. mucosus capsulatus (BONHOFF & ESCH (7)), Bact. acidi lactici (GREENTHAL (21) und SHERMAN (46)), Bact. pyocyaneus (BENFEY (6) und CRUIKSHANK (15)), Bact. proteus (CATHALA (10)), Bact. subtilis (LINDBERG (39)). Eine atypische Salmonella-ähnliche Bakterie wurde von CRAIG (13) als Ursache nachgewiesen und verschiedene Coli-ähnliche Bak-

terien von FOTHERGILL & SWEET (18), POUNDERS (39) und MÜHLERN & SELEY (35). In 10 von CRUISEHANKS (15) Fällen, in RYDBERGS (43) Falle und in 2 von CISLAGHIS (11) Fällen wurde keine sichere bakteriologische Diagnose gestellt.

Tuberkulöse Meningitis wurde bei weniger als 2 Monate alten Kindern nicht nachgewiesen (HOLT (24), NEFF (37), FOTHERGILL & SWEET (18)).

Pathogenese:

Dem isolierten Dasein der Neugeborenen und ihrem geringen Kontakt mit der Umgebung ist es wahrscheinlich zu verdanken, dass die bei Erwachsenen und grösseren Kindern bei Meningitis gewöhnlich vorkommenden Bakterien bei den Meningiten von Neugeborenen so selten angetroffen werden.

Über die Ursachen davon, dass die relativ apathogenen Bakterien wie z. B. Coli und die anderen vorhin genannten Gram-negativen Stäbe bei Neugeborenen verhältnismässig oft Meningitis hervorrufen, sind verschiedene Vermutungen aufgestellt worden. Einige Verfasser (COOKE & BELL (12), KARPULUS (26) und RAVID (41)) halten es für wahrscheinlich, dass diese Bakterien vom Magen-Darmkanal in die Blutbahn und von da nach den Meningen gelangen. Dabei dürfte die grosse Durchlässigkeit der Magen-Darmschleimhaut von Kleinkindern eine entscheidende Rolle spielen; und FOTHERGILL & SWEETS (18) Nachweis von Coli-bakterinaemie in so gut wie allen Fällen der durch Coli- und Coli-ähnliche Bakterien hervorgerufenen Meningiten bei Neugeborenen kann die Vermutung stützen. Bei dem von BOILÉN (5) beschriebenen neugeborenen Kinde mit Colimeningitis erschienen die Symptome bald nachdem die Mutter dem Kinde 15 g Ricinusöl gegeben hatte, weshalb es gerechtfertigt erscheint, wie bei der Diskussion in der paediatrischen Gesellschaft auch betont wurde, anzunehmen, dass eine Beschädigung der Darmschleimhaut durch diese grosse Laxans-Dosis die Invasion der Bakterien bedingt haben kann. In einem von CRAIGS (13) Fällen deckte die Obduktion ausser der purulenten Meningitis eine ulceröse Colitis auf, die als primärer Herd anzusprechen sein dürfte.

Die geringe Widerstandskraft der Neugeborenen im allgemeinen und ihr gänzlicher Mangel an normalen Coli-Agglutininen im besonderen spielen sicher eine grosse pathogene-tische Rolle.

Die Infektion kann auch auf andere Weise als durch den Magen-Darmkanal stattfinden: Aspiration von Amnionflüssigkeit während (GOLDREICH (20)) oder Baden in verunreinigtem Wasser nach der Geburt (SHERER (45), SEGIEL (44)) werden als etwaige Ursachen von Coli- und Coli-ähnlichen Meningiten hervorgehoben, wodurch Aspirationspneumonien oder Otiten (BONHOFF & ESCH (7)) entstehen und sekundäre Meningitis zur Folge haben sollten. CRAIG (13) betrachtet verschiedene Hautkrankheiten oder Affektionen verschiedener Schleimhäute (z. B. Conjunctivitis) in vielen Fällen als Urheber der Infektion. In MILLERS Falle (34) wurde purulente Conjunctivitis mit Meningokokken im Pus gefunden, ehe die meningealen Symptome in Erscheinung traten. Die gleichen Bakterien wurden in der Spinalflüssigkeit nachgewiesen.

Myelocelen und Encephalocelen sind in einigen Fällen der Ausgangspunkt der Meningiten (HOLT (24), KOPLIK (27), FORBES (17), CRAIG (13), CISLAGHI (11)). Hin und wieder geht die Infektion sicherlich vom Urogenitalsystem aus, denn gleichzeitig kann Pyurie nachgewiesen werden (ALLARD (1), (HOLT (24), KOPLIK (27), KOVALEWSKY (28))). Auch eine Nabelinfektion soll der primäre Herd sein können (HINSDALE (23)).

Die Bedeutung des Schädeltraumas für die Entstehung von Meningitis bei Neugeborenen wurde von LINDBERG (32) betont, der über 3 solche Fälle berichtete, bei denen die Obduktion ausser Meningitis eine wahrscheinlich während der Geburt entstandene Meningealblutung oder Überreste davon aufdeckte; über einen ebensolchen Fall hat RYDBERG (43) berichtet. CRUIKSHANK (15) und CRAIG (13) u. a. haben darauf hingewiesen, dass die von Meningitis angegriffenen Neugeborenen sehr oft zu früh geboren sind (etwa 40 %). Das ist begreiflich, da zu früh geborene Kinder durchgehends irgend-einer Art von Infektion gegenüber sehr viel weniger widerstandsfähig sind als ausgetragene Kinder.

Meningitis bei Neugeborenen ist, wie bereits erwähnt, recht oft nur ein Glied in der Kette einer allgemeinen Sepsis. So fanden FOTHERGILL & SWEET (18) Colibakteriaemie in allen Fällen von Coli-Meningitis bei Neugeborenen, während CRAIG (13) in 10 von seinen 21 Fällen Septicaemie fand. CRUISK-SHANK (15) gibt auf Grundlage von Sektionen an, in 29 von 33 Fällen von purulenter Meningitis bei Neugeborenen sei generalisierte Septicaemi wahrscheinlich.

Durch das in einzelnen Fällen sehr frühzeitige Auftreten von Meningitis wird der Gedanke an intrauterine Übertragung der Bakterien nahegelegt. ATTENSTAEDT (3) beschreibt einen Fall von Colisepsis mit Meningitis bei einem Neugeborenen, dessen Mutter Pyelitis gravidarum hatte, und in diesem Falle dünkt die intrauterine Übertragung wahrscheinlich. Noch überzeugender ist GOLDBREICHS (20) Colimeningitisfall, wo die Meningitissymptome am ersten Lebenstage auftraten und das Kind am zweiten starb.

Symptomatologie:

Ein bestimmtes, für Meningitis bei Neugeborenen typisches Krankheitsbild lässt sich nicht aufstellen, dazu wechseln die Symptome allzu sehr. Es kommen Fälle vor mit so leichten und uncharakteristischen Symptomen, dass der Gedanke an eine Zentralnervensystemerkrankung gar nicht aufkommt, und wiederum Fälle mit heftigen universellen Krämpfen und vorgewölbter Fontanelle. In den meisten Fällen ist der Beginn der Krankheit schleichend mit sehr wenig ausgeprägten Symptomen, von denen nach CRAIG (13) fehlende Trinklust, zunehmende körperliche Mattigkeit und stationäres oder abnehmendes Körpergewicht auch nach dem physiologischen Rückgang die häufigsten sind. In manchen Fällen kommen überhaupt keine anderen Symptome und der Zustand wird sehr leicht als »Debilitas congenita« aufgefasst. CRAIG (13) hat einige Fälle beschrieben, wo der Gesichtsausdruck sehr ängstlich war und gleichzeitig unaufhörlich ruhelose Kopfbewegungen beobachtet wurden. Hin und wieder beherrschen Ruhelosigkeit und Hyperaesthesie das Bild vollständig (RAVID (41)) und

spontane Schreie (Gehirnschreie) treten recht oft auf. Nach CRAIG (13) waren Augensymptome wie z. B. feiner lateraler Nystagmus und Augenmuskelparesen sowie frühzeitige Symptome von intrakranieller Reizung recht häufig. Erbrechen ohne Relation zu den Mahlzeiten sind kein so konstantes Symptom wie bei älteren Kindern. Dünne Stühle kommen ab und zu vor. In den Anfangsstadien der Krankheit kann die Temperatur ungefähr normal oder sogar subnormal sein (CRAIG (13)), während Puls und Respiration in der Regel beschleunigt sind. Später steigt die Temperatur, häufig aber erst ein paar Tage vor dem Tode. Universelle Krämpfe werden selten beobachtet, dagegen sind lokalisierte kleine Zuckungen in der Gesichts- und Extremitätenmuskulatur recht gewöhnlich. BOILÉN (5) berichtet über einen Fall bei einem 14 Tage alten Kinde, dessen Zustand so hochgradig an Tetanus neonatorum erinnerte, dass nach der Aufnahme 14 Tage verstrichen, bevor die richtige Diagnose, Meningitis purulenta hervorgerufen durch *Bact. coli*, gestellt wurde. Wechselnde Cyanose wird mitunter beobachtet, meistens aber erst zu einem späten Zeitpunkte der Krankheit. Genickstarre und Kernigs Symptom fehlen oft und das Verhalten der Fontanelle ist sehr variierend: Vorwölbung und Spannung können vorkommen (RAVID (41)), sehr oft aber sind keine Veränderungen im Verhalten der Fontanelle wahrnehmbar oder sie ist sogar eingesunken auf Grund von Erbrechen und mangelnder Nahrungsaufnahme. In einzelnen Fällen werden Hauteruptionen verschiedener Art beschrieben: petechiale, maculare, papulöse oder bullöse, solche Ausbrüche sind aber viel seltener als bei Meningitis in älteren Altersklassen.

Differentialdiagnose:

Das Krankheitsbild von Meningitis bei Neugeborenen ist, wie gesagt, meist so uncharakteristisch, dass es die Aufmerksamkeit gar nicht auf das Zentralnervensystem lenkt. Nicht ganz wenig Neugeborene mit akuter purulenter Meningitis sterben, ohne dass die richtige Diagnose gestellt wird, weil die Fälle als »*Debilitas congenita*« aufgefasst werden. Die

häufigere Anwendung von Lumbalpunktur bei Neugeborenen mit unklaren debilen Symptomen würde sicherlich viele Meningitisfälle aufdecken. Hier muss indessen darauf hingewiesen werden, dass man, wenn man bei debilen Neugeborenen eine Lumbalpunktur aus diagnostischen Gründen ausführt, viele Kinder mit intrakraniellen Blutungen dieser Operation unterziehen wird. Die Anschauungen darüber, ob solche diagnostische Punktur dem Kinde schaden kann, sind sehr verschieden: V. REUSS (49), ALLEN (2), HOLT (24), NAUJOKS (36) und LICHSTENSTEIN (31) raten zu solcher Punktur, ohne ein etwaiges Risiko zu erwähnen. RYDBERG (43) dagegen betrachtet eine mit der gebräuchlichen Technik ausgeführte Lumbalpunktur in Fällen mit intrakranieller Blutung (Gefahr des Niederdrückens des Gehirnstammes und des Kleinhirns auf das Foramen magnum bei starkem intrakraniellern Druck) als absolut kontraindiziert und empfiehlt in Fällen, wo Punktur aus diagnostischen Gründen notwendig ist, eine feine Nadel und Spritze anzuwenden und nur ganz kleine Spinalflüssigkeitsmengen (0,2—0,3 cm³) zu entleeren. In denjenigen Fällen, wo Symptome einer Zentralnervensystemaffektion vorhanden sind, schwankt die Diagnose gewöhnlich zwischen traumatischer intrakranieller Blutung, K-Avitaminose und akuter Meningitis. Eine Prothrombinzeitbestimmung, die in jedem Krankenhaus, wo Neugeborene behandelt werden, mit LARSEN und PLUMS Methode (26) ausführbar sein müsste, sowie Lumbalpunktur werden indessen in weitaus den meisten Fällen die richtige Diagnose liefern. Dabei ist nicht zu vergessen, dass mässige Erhöhung der Prothrombinzeit (im Vergleich mit der bei normalen Erwachsenen) in den ersten Lebenstagen physiologisch ist, weshalb man sich durch solch leichte Erhöhung der Prothrombinzeit nicht von der Lumbalpunktur abhalten lassen darf.

Prognose:

Die Krankheit hat bisher eine sehr schlechte Prognose gehabt. Es sind nur Berichte vorhanden über zwei 22 bzw. 23 Tage alte Kinder mit Meningokokkenmeningitis, die nach

der Behandlung mit Meningokokkenserum genasen (McLEAN & CAFFEY (33), FOTHERGILL & SWEET (18)), und im Jahre 1940 haben RAUCH & KRINSKY (40) den Fall eines 20 Tage alten Kindes mit akuter Meningitis (*Bact. coli anaerogenes*) beschrieben, das sich nach peroraler Behandlung mit Sulfapyridin (0,8 g täglich auf 6 Dosen verteilt) erholte.

Seit der Einführung der Chemotherapie hat die Sterblichkeit ja in allen anderen Altersklassen ausserordentlich abgenommen und es ist vielleicht zu erwarten, dass auch die Prognose der Meningitis bei Neugeborenen durch Anwendung von Chemotherapeutica gebessert werden kann. CISLAGHIS (11) Bericht über 8 Fälle von Meningitis bei Neugeborenen, die sämtlich erfolglos mit Sulfanilamidpräparaten behandelt wurden, ist freilich nicht ermutigend.

Früher, als die Therapie ohnehin machtlos war, war es recht belanglos, ob die akute purulente Meningitis bei Neugeborenen erkannt wurde oder nicht. Jetzt hingegen, wo eine, wenngleich geringe Möglichkeit vorhanden ist, die Krankheit mit Hilfe energischer frühzeitiger Behandlung mit Chemotherapeutica zu heilen, ist eine Frühdiagnose vielleicht von entscheidender Bedeutung.

Eigener Fall (1).

Das Kind wurde 2—3 Wochen zu früh geboren in Abt. A der Universitätsfrauenklinik des Reichshospitals. Die Geburt verlief normal. Dauer 32 Stunden. Das Kind wog bei der Geburt 2400 g und sein Zustand war normal. Es wurde kein K-Vitamin gegeben. — Da die Mutter Lungentuberkulose hatte, bekam das Kind keine Muttermilch und wurde, nachdem am 2. Lebenstage Calmette-Vaccination ausgeführt worden war, in ein Säuglingsheim überführt. Während seines dortigen 3tägigen Aufenthaltes war es sehr ruhig, matt, schläfrig und unwillig zu trinken; etwas ikterisch. Es hatte weder Erbrechen noch Aufstossen und die Stühle waren normal. Das Kind war reichlich nass. Da es zu Frostigkeit neigte, lag es konstant zwischen 2 Bettwärmern. Keine Katarrhalien. Am 6. Lebenstage war das Kind unruhig und leise schreiend. Um 16 Uhr wurde bemerkt, dass es »Schaum vorm Munde« hatte und etwas cyanotisch war (vorherige unbeachtete Krämpfe?); um 17 Uhr erschienen schwache Zuckungen

in beiden Armen, sonst aber keine Krämpfe. Es wurde weder Bewusstlosigkeit noch Trismus oder Grimassen wahrgenommen. Um 17 Uhr war die Temperatur $37,8^{\circ}$. Um 20 $\frac{1}{2}$ desselben Tages wurde das Kind in die Kinderabteilung des Reichshospitals aufgenommen.

Objektive Untersuchung bei der Aufnahme: Das Kind ist klein, jedoch ohne eigentliches Gepräge zu früher Geburt. Der Ernährungszustand ist etwas unter mittel, das Kind ist aber nicht mager. Es ist überaus matt, aber bei vollem Bewusstsein. Temp. $38,2^{\circ}$, Puls 160. Die Respiration ist langsam und oberflächlich, es ist aber weder Aufblähung der Nasenflügel noch inspiratorische Einziehungen zu bemerken. Weder Zuckungen noch Krämpfe. Keine Cyanose. Unerheblicher Icterus. Schädel normal. Die $1 \times 1,5$ cm messende viereckige Fontanelle ist etwas gespannt. Weder Genickstarre noch Kernigs Zeichen. Die Augen sind normal. Kein Nystagmus. Ohren, Nase, Zunge und Fauces normal. Keine Adenitis. Steth. cordis normal, abgesehen von der Tachykardie. Steth. pulm.: Die Respiration ist langsam und oberflächlich, über allen Lungenfeldern ist aber normales Respirationseräusch zu hören und keine Nebengeräusche. Abdomen normal. Geringe Blutung aus dem Nabel, der noch nicht abgefallen ist. Genitalia ext. normal. Die Extremitäten sind zart, sonst aber normal. Keine sichere Rigidität oder Spastizität. Die Patellarreflexe lassen sich nicht hervorrufen. Verstreut in der Haut des Rumpfes und der Extremitäten finden sich viele stecknadelkopfgrosse rote Flecke, die im Niveau der Haut liegen, bei Druck aber verschwinden. Der Harn enthielt Albumen. Man dachte zunächst an das Vorhandensein von K-Avitaminose, die Prothrombinzeitbestimmung (Plum und Larsens Methode) ergab aber für das Kind eine Koagulationszeit von 28 Sekunden (bei normalen Erwachsenen 21 Sek.).

Unmittelbar danach wurde zur Lumbalpunktur geschritten, wobei etwa 10 cm^3 schwach getrübt, gelblicher Spinalflüssigkeit unter erhöhtem Druck entleert wurden. Zellzahl: 6400/3, wovon 40 % polynucleär waren. Bei direkter Mikroskopie wurde eine geringe Anzahl Gram-negativer kurzer Stäbe ermittelt. Spinalzucker 13 mg%. Nach der Lumbalpunktur wurde sogleich mit den intramuskulären Injektionen von Sulfathiazol begonnen, die alle 4 Stunden erfolgten, so dass das Kind im ersten Tage 1 g, d. h. 43 cg pro kg Körpergewicht erhielt. Ausserdem wurden intramuskulär 10 mg Solochinon gegeben.

In der Nacht vom 6.—7. Lebenstage wurden mehrmals Zuckungen in allen Extremitäten und in der Gesichtsmuskulatur wahrgenommen, aber ohne Cyanose. Gute Wirkung von Chloral. Am

Morgen des 7. Lebenstages begann das Kind bräunliche Flüssigkeit auszustossen, es war unruhig und schrie leise. Es trat Cyanose ein. Da der Turgor schlecht war, wurden subkutane Glukosesalzwasserinjektion und intramuskuläre Bluttransfusion (20 cm³) gemacht, der Zustand verschlechterte sich aber schnell und das Kind starb am 8. Lebenstage um 0,25 Uhr. Bei der Züchtung von Spinalflüssigkeit (Dr. TULINIUS) wurde ein recht feiner Gram-negativer Stab ermittelt, der sich nicht deutlich klassifizieren liess. Er gehörte beispielsweise weder zu den pathogenen Darmbakterien noch zur Coli-Gruppe. Seine Vergärungsverhältnisse waren folgende: Lactose + (4. Tag), Saccharose + (4. Tag), Rhamnose + (1. Tag), Maltose + (1. Tag), Mannit-, Adonit-, Dulcit-, Sorbit-, Arabinose-, Xylose-. Es bildete sich weder Luft noch Indol.

Die Obduktion (Dr. TEILUM) deckte die folgenden Abnormitäten auf: *Lungen*: Auf beiden Seiten sind aufwärts und rückwärts verstreute dunklere eingesunkene Partien zu sehen, die luftleer sind. An der Schnittfläche ist Gewebe von rotbrauner Färbung zu sehen; Pus lässt sich nicht ausdrücken. Keine Miliartuberkeln. *Die Leber* misst 11 × 7 × 3 cm. Die Oberfläche ist dunkelrotbraun, teils auf derselben und teils auf der Schnittfläche sind rechts gruppierte, ganz kleine weissliche Knötchen zu sehen, deren Durchmesser bis zu 1 mm beträgt. Sie sind miliaren Tuberkeln nicht ähnlich. Bei der Eröffnung des Schädels ist gewaltige Hyperaemie der Venen zu sehen. An der Unterseite des Gehirns ist, der Fissura Sylvii, Pons und der Unterseite des Kleinhirns entsprechend, ausgeprägte Basalmeningitis mit graugelben häutigen Belägen zu sehen. Sichere miliare Tuberkeln werden nicht ermittelt.

Die Mikroskopie der Meninges ergibt, dass dieselben stark verdickt und Sitz diffuser Infiltration mit polymorphkernigen Leukocyten, Histiocyten und Lymphocyten sind. Die Kapillaren sind mit Blutkörperchen gefüllt. Zeichen von spezifischer Entzündung sind nicht zu sehen. Das angrenzende Hirngewebe zeigt keine sicheren Veränderungen. Die Mikroskopie der Leber deckt, den beschriebenen Herden entsprechend, viele kleine runde hellere nekrotische Partien auf, die an den meisten Stellen leichte proliferative Veränderungen aufweisen. Epitheloide Zellen sind nicht zu sehen. In einzelnen dieser Herde finden sich Lympho- und Histiocyten sowie hier und da polymorphkernige Leukocyten. Die Mikroskopie des Lungengewebes ergibt, dass das Gewebe teilweise atelektatisch ist, an anderen Stellen finden sich Anhäufungen polymorphkerniger Leukocyten in den Alveolen. Die grösseren Bronchienäste sind an den meisten Stellen von poly-

morphkernigen Leukocyten und faserigen Massen ausgefüllt. Zeichen von Tuberkulose sind nicht vorhanden. (Eine bakteriologische Untersuchung wurde nicht unternommen).

Sektionsdiagnosen: Leptomeningitis acuta. Pneumonia purulenta. Atelektasis pulmonum. Bronchitis purulenta. Fokale Veränderungen in der Leber mit Nekrosen und proliferativen Zügen.

Bei Ziehl-Nielsen-Färbung von Schnittpräparaten von Meninges, Gehirn, Lungen, Leber und Milz wurden keine Tuberkelbazillen ermittelt. Bei Gram-Färbung wurden zahlreiche kurze Gram-negative Stäbe in den Meninges gefunden.

Epikrise:

Es handelte sich um ein etwa 3 Wochen zu früh geborenes Kind, das am 2. Lebenstage mit Calmettevaccine geimpft wurde. Am 3. Lebenstage wurde es schlaff, matt, trank lässig und war schwer warmzuerhalten. Am 6. Lebenstage traten Zuckungen ein und möglicherweise richtige Krämpfe mit Cyanose und leichter Temperaturerhöhung. Es zeigte sich, dass die Fontanelle leicht gespannt war, auch wurde ein aus verstreuten stecknadelkopfgrossen roten Flecken bestehendes schwaches Exanthem wahrgenommen. Die Prothrombinzeitbestimmung ergab leichte (physiologische) Erhöhung und an Hand der Lumbalpunktur wurde die Diagnose Akute purulente Meningitis gestellt.

Später bekam das Kind Krämpfe, Cyanose, es wurde unruhig und stiess schwache Schreie aus und sein Zustand verschlechterte sich trotz energischer Behandlung mit Sulfathiazol schnell, bis es am Anfang des 8. Lebenstages starb.

Die Aetiologie scheint ganz klar zu sein: Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Meningitis von einem nicht genau klassifizierbaren Gram-negativen Stab verschuldet ist, der sowohl bei direkter Mikroskopie der Spinalflüssigkeit wie auch durch Züchtung derselben und ausserdem in grosser Anzahl in Schnittpräparaten von den Meninges nachgewiesen wurde. Dieser Bazillus unterscheidet sich von allen früher bei Meningitis bei Neugeborenen nachgewiesenen; wahrscheinlich handelt es sich um ein unter normalen Verhältnissen relativ apathogenes Bacterium, das bei diesem neugeborenen Kinde

jedoch imstande gewesen ist, eine Infektion mit tödlichem Ausgang hervorzurufen. Bevor das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung vorlag, wurde selbstredend die Möglichkeit tuberkulöser Meningitis erwogen (tuberkulöse Mutter und Calmette-Vaccination am 2. Lebenstage), wofür die Sektion jedoch keinen Anhalt lieferte. Den niedrigen Spinalzucker (13 mg%) kann man sich für eine tuberkulöse Meningitis nicht zunutze machen, da er bei Neugeborenen mit irgendwelcher Form von purulenter Meningitis niedrig ist.

Das Eingangstor der Infektion lässt sich in diesem Falle nicht mit Sicherheit angeben. Es ist möglich, dass die bei der Sektion nachgewiesene Pneumonie das Primäre gewesen ist, das Kind wies aber überhaupt keine klinischen Zeichen von Pneumonie auf; andere Eingangsmöglichkeiten sind daher nicht ausgeschlossen. Wenngleich die Meningitis bei der Krankheit des Kindes dominierte, ist sie wahrscheinlich doch nur eine Einzelheit in der allgemeinen Sepsis gewesen. Darauf deuten die in der Leber nachgewiesenen lokalisierten nekrotischen Veränderungen, die Pneumonie, das Exanthem wie auch die Albuminurie. Eine Blutzüchtung wurde leider nicht unternommen.

Höchst wahrscheinlich hat die Infektion bereits am 2. Lebenstage begonnen, denn an dem Tage wurde das Kind matt und lässig beim Trinken, und das sind nach CRAIG (11) gerade die häufigsten Frühsymptome von Meningitis bei Neugeborenen. Für den frühen Beginn der Krankheit sprechen die lokalisierten Herde in der Leber, wo ausser Nekrose auch proliferative Veränderungen ermittelt wurden, die notwendigerweise mehrere Tage zu ihrer Entwicklung gebraucht haben.

Die Erfolglosigkeit der Sulfathiazolbehandlung dieses Falles dürfte zweierlei Ursache haben, erstens das zarte Alter und geringe Gewicht des (zu früh geborenen) Kindes und zweitens der Umstand, dass zwischen dem Beginn der Krankheit und dem der Behandlung wahrscheinlich 4 Tage verstrichen sind.

Untersuchung der Häufigkeit von Purulenter Meningitis bei Neugeborenen.

Wie bereits gesagt, könnte CRUIKSHANKS (15) Bericht von 33 in einem Sektionsmaterial von 800 Neugeborenen gefundenen Fällen purulenter Meningitis darauf deuten, dass die Krankheit in dieser Altersklasse gar nicht so ganz selten ist. In die gleiche Richtung deuten auch CRAIGS (13) 21 Fälle, die in einem einzelnen Kinderhospital (Royal Maternity Hosp. Edinburgh) im Laufe von 3 Jahren beobachtet wurden, und FOTHERGILL & SWEETS (18) Material von 29 Kindern, die im Laufe von 12 Jahren ins »Infants and Children Hospital« in Boston aufgenommen wurden. Auf Grund des bunten uncharakteristischen und variierenden Krankheitsbildes wird die intravitale Diagnose indessen erschwert. Nur bei 8 von CRAIGS 21 Fällen wurde die Diagnose denn auch intravital gestellt.

Um einen Begriff von der Häufigkeit purulenter Meningitis in Dänemark zu erlangen, habe ich die insgesamt 674 Sektionen umfassenden Sektionsprotokolle für die in den Jahren 1940 und 41 bis September 1942 (reichlich 2 1/2 Jahre) in den Abteilungen A und B der Universitätsfrauenklinik des Reichshospitals geborenen Kinder durchgenommen und insgesamt 3 Fälle von purulenter Meningitis, d. h. knapp 0,5 % gefunden. Diese Zahl ist erheblich kleiner als die von CRAIG (13) ermittelte (4 %); das mag aber zum Teil darauf beruhen, dass bei vielen Sektionen (von 78 Lebend- und 108 Totgeborenen) die Eröffnung des Schädels unterlassen wurde, so dass einige purulente Meningiten möglicherweise übersehen worden sind.

In keinem der 3 Fälle aus der Universitätsfrauenklinik war die Diagnose intravital gestellt worden. Sie seien hier kurz durchgenommen.

A) Kind No. 712/41 A, 4 Wochen zu früh geboren. Verlauf der Geburt normal. Gewicht bei der Geburt 2500 g. Dem geringen Gewicht und guten Massen bei der Mutter zum Trotz war der Kopf stark akkommodiert. In den ersten Tagen (jedenfalls bis zum 5. Lebenstage) trank das Kind tüchtig. Am Abend des 6. Tages stieg die Temperatur auf 39,1—40,0°. Das Kind war

unruhig und *wimmernd*. Es *schielte* etwas, hatte aber weder Zuckungen noch Krämpfe. Es war reichlich nass, aber nicht hinfällig. Turgor gut, die Fontanelle weich. Weder Genickstarre noch Rigidität. Kein Nystagmus. Pupillen gleich gross. Stürmische Herzaktion, die Stethoskopie von Herz und Lungen ergab sonst aber nichts Abnormes. Prothrombinzeit 45 Sek. (normaliter 25 Sek.). Tags darauf trank das Kind tüchtig und die Temp. war etwas niedriger: 38,5—39,2—38,4. Am 7. Lebenstage traten abends *Zuckungen* auf, weshalb Chloral gegeben wurde. Am 8. Tage erschienen Zuckungen in Armen und Beinen und Schaum vorm Munde. Temp. 40°. Gesichtsfarbe graubleich. Der Zustand verschlechterte sich rasch und das Kind starb am Morgen des 8. Lebenstages. Vom 6. Tage an war es mit subkutanen Salzwasserinjektionen und K-Vitamin behandelt worden.

Die Sektion deckte recht ausgebreitete Atelektasen auf, aber keine Pneumonie. — Meninges: Überall fanden sich an der Basis wie auch an der Konvexität bis 0,5 cm dicke fibrinopurulente Beläge.

Bei direkter Mikroskopie von Pus aus den Meninges wurden zahlreiche Gram-negative Stäbe gefunden und die Züchtung ergab Wachstum von *Bact. coli* sowie einzelne Kolonien von *Staphylococcus albus*.

Sektionsdiagnosen: Meningitis purulenta. Atelectasis disp. pulm.

B) Kind No. 1164/42 A, 6 Wochen zu früh geboren. Verlauf der Geburt normal. Gewicht bei der Geburt 1750 g. Das Kind lag von der Geburt an im Brutraum. Temp. bis zum 6. Lebenstage normal. Das Krankenblatt enthält übrigens sehr spärliche Angaben: 2. Lebenstag: »Tüchtig, trinkt tüchtig.« 5. Lebenstag: »Nachts *mehrmals cyanotisch*, erholte sich bei Carbogen.« 6. Lebenstag: »Nachts bekam das Kind *Zuckungen*, *Erbrechen dunkler Massen* und *Cyanose*. Temp. 38,4°. Erholte sich nach Carbogen und Carbiazol, da es aber *zunehmende Krämpfe* bekam, gab man Chloral. Als das Kind wieder schlaff und cyanotisch wurde, gab man Pentazol. Es erholte sich aber nicht und starb um 5 Uhr 10.

Die Sektion deckte Blutergüsse in Pleura und verstreute kleine Blutungen im Lungengewebe selbst auf. Keine entzündlichen Veränderungen. In der linken Nebenniere eine Blutung. Die Meninges zeigten Hyperaemie auf Grund von Oedem sowie Pus besonders an der Konvexität nach der Mittellinie hin. Auch auf der Basalseite wurde Pus gefunden. Sonst nichts Abnormes.

Sektionsdiagnose: Meningitis purulenta (keine bakteriologische Untersuchung!).

C) Der dritte Fall war etwas Besonderes, da die Meningitis sekundär zu Spina bifida mit Hautdefekt auftrat.

Kind No. 770/41 B. Voll angetragen. Verlauf der Geburt normal. Gewicht bei der Geburt 3400 g. Das Kind hatte, der Columna lumbalis entsprechend, eine Spina bifida mit kinderhandflächen-großem Haut- und Häutchen-defekt. Weitere Angaben über den Zustand des Kindes darüber hinaus, dass das Gewicht im Laufe der 6 Lebenstage auf 3200 g absank, fehlen. Temp. normal bis zum 6. Tage, als 38,3° gemessen wurde. Der sanfte Tod erfolgte am 6. Tage.

Die Sektion deckte im Lumbalteile einen runden Hautdefekt von 31 mm Durchmesser auf, der zu einer Kavität führte, an deren Boden die Fasern der Cauda equina zu sehen waren. Rings um das Rückenmark fand sich Pus. In den weichen Häuten an der Basis cerebri fanden sich sehr reichliche Mengen von dickem gelbem Pus, besonders rings um Pons und Cerebellum. Die Konvexität war dagegen frei von Pus. In den Lungen verstreute multiple Atelektasen.

Sektionsdiagnosen: Spina bifida. Meningitis purulenta. Atelektases disp. pulm. (keine bakteriologische Untersuchung!).

Zusammenfassung.

Die Durchsicht der Literatur über akute purulente Meningitis bei Neugeborenen ergibt, dass nur verhältnismässig wenig Fälle beschrieben sind. Es gelang, insgesamt 150 Fälle bei weniger als 1 Monate alten Kindern zu ermitteln.

In 50 % der Fälle war die Krankheit von Bact. coli-ähnlichen oder anderen relativ apathogenen Bakterien verschuldet.

Verhältnismässig oft sind es zu früh geborene Kinder, die infiziert werden.

Am häufigsten scheint die Infektion durch den Darmkanal zu erfolgen, jedoch kommen auch Infektionen durch die oberen Luftwege, die Ohren, Conjunctivae, die Nabelstelle, Harnorgane und die Haut vor. In einigen Fällen findet die Infektion durch Myelocelen statt. In seltenen Fällen scheint intrauterine Übertragung sicher zu sein.

Akute purulente Meningitis bei Neugeborenen ist oft nur ein Teil einer allgemeinen Septis. Es wird oft Bakterämie nachgewiesen.

Das Krankheitsbild ist überaus wechselnd, oft sind nur wenige und uncharakteristische Symptome vorhanden, die noch am ehesten den Gedanken an Debilitas congenita nahelegen.

Es wird betont, dass die Krankheit nicht ganz so selten ist, wie es nach der Zahl der früher berichteten Fälle den Anschein hat. Auf Grund des uncharakteristischen Krankheitsbildes wird die Diagnose nur nicht so häufig intravital gestellt.

Eine erweiterte und frühere Anwendung von Lumbalpunktur bei uncharakteristischen debilen Zuständen bei Neugeborenen wird vorgeschlagen und zwar mit der von RYDBERG angegebenen Technik (feine Nadel und Spritze sowie Entleerung von nicht mehr als 0,2—0,3 cm³ Spinalflüssigkeit). Die Prognose ist bislang schlecht gewesen. Es sind nur ganz vereinzelte Berichte über Heilung vorhanden. Schleunige Anwendung von Chemotherapie kann da vielleicht Wandel schaffen.

Es wird über einen Fall von akuter purulenter Meningitis bei einem 6 Tage alten, zu früh geborenen Kinde berichtet. Urheber der Krankheit war ein uncharakteristischer Gram-negativer Stab. Ausser der Meningitis wurden leichtes Exanthem und Albuminurie ermittelt. Die Diagnose wurde intravital gestellt und das Kind wurde mit grossen Dosen Sulfathiazol behandelt, die intramuskulär injiziert wurden, trotzdem aber starb das Kind am 8. Lebenstage. Bei der Sektion wurden ausser der Meningitis kleine Pneumonien und lokalisierte nekrotische und proliferative Herde in der Leber nachgewiesen. —

Danach folgt ein kurzer Bericht über andere Fälle von akuter purulenter Meningitis bei 3 Neugeborenen (die am 8. bzw. am 6. und 6. Tage starben). In diesen 3 Fällen wurden die Diagnosen erst bei der Sektion gestellt. In dem einen dieser Fälle war die Meningitis von Coli-Bazillen verschuldet, in den anderen beiden Fällen wurde keine bakteriologische Untersuchung ausgeführt.

Schrifttum.

1. ALLARD, E.: *Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 3, 1909, 125. — 2. ALLEN, F. M. B.: *Handbook of Dis. of Infants and Children*. London 1930, 16. — 3. ATTENSTAEDT, F.: *Zbl. f. Gynäk.* 57, 1933, 2302. — 4. BARRON, M.: *Am. J. M. Sc.* 156, 1918, 358. — 5. BOILÉN, K.: *Ugeskr. f. Læger* 97, 1935, 783. — 6. BENFEY, A.: *Med. Klin.* 50, 1907, 1199. — 7. BONHOFF & ESCH: *Zschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* 70, 1912, 889. — 8. BRADFORD, W. L. & H. W. KELLEY: *Am. J. Dis. Child.* 46, 1933, 543. — 9. BROWN, A. & N. J. SILVERTHORNE: *J. Am. M. A.* 101, 1933, 272. — 10. CATHALA, J. & P. GABRIEL: *Bull. Soc. de Pédiat. de Paris* 31, 1933, 174. — 11. CISLAGHI, F.: *Clin. med. ital.* 21, 1940, 235. Ref. aus *Berichte über d. ges. Gynäk. u. Geburtsh.* 42, 1941, 456. — 12. COOKE, J. V. & H. H. BELL: *Am. J. Dis. Child.* 24, 1922, 387. — 13. CRAIG, W. S.: *Arch. Dis. Child.* 11, 1936, 171. — 14. CROCKFORD, A. L.: *Brit. M. J.* 1, 1930, 1101. — 15. CRUICKSHANK, J. N.: *Medical Research Council. Special Report Series*. No. 145, London 1930. — 16. DAVIS: *Am. J. Dis. Child.* 1, 1911, 249, zit. nach Neff (37). — 17. FORBES, J. G.: *Quart. J. Med.* 1, 1907, 109, zit. nach Rauch u. Krinsky (40). — 18. FOTHERGILL, L. G. & L. K. SWEET: *J. Pediat.* 2, 1933, 696. — 19. GIBBENS: *Lancet* 1, 1932, 1298. — 20. GOLDBREICH, L.: *Jahrb. f. Kinderh.* 56, 1902, 808. — 21. GREETHAL, R. M.: *Am. J. Dis. Child.* 21, 1921, 203. — 22. HERMANN: *Arch. Pédiat.* 33, 1916, 384. — 23. HINSDALE, G.: *Am. J. M. Sc.* 118, 1899, 280. — 24. HOLT, L. E.: *Am. J. Dis. Child.* 1, 1911, 26, zit. nach Barron (4). — 25. HOLTS *Diseases of Infancy and Childhood*. New York 1939, 110. — 26. KARPLUS, D.: *Wien. klin. Wschr.* 40, 1927, 250. — 27. KOPLIK, H.: *Arch. Pédiat.* 33, 1916, 481. — 28. KOVALEVSKY, O. V. & E. MORO: *Jahrb. f. Kinderh.* 55, 1902, 220. — 29. LARSEN, H. & P. PLUM: *Ugeskr. f. Læger* 103, 1941, 1273. — 30. L'ESPÉRANCE, E.: *Med. Rec.* 97, 1920, 548. — 31. LICHTENSTEIN, A.: *Nordisk Lærebog i Pædiatri*. Kopenhagen 1941, 1, 75. — 32. LINDBERG, G.: *Jahrb. f. Kinderh.* 86, 1917, 363. — 33. MCLEAN, S. & J. P. CAFFEY: *Am. J. Dis. Child.* 35, 1928, 357. — 34. MILLER: *Arch. Pédiat.* 34, 1917, 824. — 35. MUHLERN, M. E. & W. B. SEELEY: *J. Lab. a. Clin. Med.* 21, 1936, 793, zit. nach Rauch & Krinsky (40). — 36. NAUJOKS, H.: *Die Geburtsverletzungen des Kindes*. Stuttgart 1934, S. 80. — 37. NEFF, F. C. in I. A. ABT: *Pediatrics*. Philadelphia 1924, vol. 7, 555. — 38. NOEGGERATH, C. T.: *Münch. med. Wschr.* 54, 1907, 617. — 39. POUNDERS, C. M. J.: *Pediat.* 4, 1934, 752. — 40. RAUCH, S. & N. KRINSKY: *Am. J. Dis. Child.* 60, 1940, 1386. — 41. RAVID, J. M.: *Am. J. Dis. Child.* 49, 1935, 1282. — 42. ROOT, H.: *Am. J. Dis. Child.* 21, 1921, 600. — 43. RYDBERG, E.: *Acta Path. et microbiol. scand. Suppl.* 10, 1932 (Diss.). — 44. SEGIEL, W.: *Frankf. Z. f. Path.* 53,

- 1939, 208, zit. nach Rauch & Krinsky (40). — 45. SHERER, F.: Jahrb. f. Kinderh. 39, 1895, 1. — 46. SHERMANN, D. W. H.: Tr. Am. Ped. Sc. 34, 1922, 1921, zit. nach Cooke & Bell (12). — 47. SHIEB: Prag. med. Wschr. 5, 1900, 169, cit. nach Root (42). — 48. v. REUSS: Zit. nach Barron (4). — 49. v. REUSS in PFAUNDLER & SCHLOSSMANN: Handb. d. Kinderh. 1, 1931, 505. — 50. WHITE, T. W.: Arch. Pediat. 34, 1917, 372.
-

Generelle Knochenmarksinsuffizienz, Panhämocytophthise, als Vorstadium akuter Leukämie.

Von

KURT PALMÉN.

Die akute Leukämie bietet in den meisten Fällen ein gut abgegrenztes Krankheitsbild, dessen Diagnose in der Regel keine grösseren Schwierigkeiten macht. Oft verläuft die Leukämie zeitweise oder während ihres ganzen Verlaufs sub- oder aleukämisch, aber auch in diesen Fällen kann man die Diagnose gewöhnlich leicht durch Blut- und Knochenmarksstudium stellen.

In den letzten Jahrzehnten sind indes in der Literatur einzelne Fälle sowohl bei Erwachsenen als bei Kindern veröffentlicht worden, wo eine Anämie, kombiniert mit Leukopenie oder hämorrhagischer Diathese oder beidem, eine aplastische Anämie, eine Agranulozytose, eine Panmyelophthise usw. in eine akute Myeloblastenleukämie als Endstadium „übergegangen“ ist. In einem Teil dieser Fälle bestand mit grosser Wahrscheinlichkeit von Anfang an eine akute Leukämie in aleukämischem Stadium, aber die richtige Diagnose wurde erst in dem mehr typischen Endstadium mit seiner oft stürmischen Myeloblastenausschwemmung gestellt.

So haben z. B. MÜLLER und SPRÖHNLE (1929) einen Fall mit Anämie und starker Leukopenie bei einem 59-jährigen Mann beschrieben, der nach 3 Monaten unter dem Bilde einer typischen Leukämie mit über 70 000 Leukozyten starb, von denen die Mehrzahl Myeloblasten war. Im Vorstadium mit 1 600 Leukozyten werden indes 40—60 % als grosse mononu-

kleinere Zellen mit schmalen Protoplasmasaum, keiner oder geringer Granulierung und feinmaschigem Kern mit 2—3 Nukleolen beschrieben. Ein Teil dieser Zellen war oxydasen-positiv. Nach dieser Beschreibung kann man annehmen, dass von Anfang an eine aleukämische Myeloblastenleukämie vorlag.

In andern Fällen ist indes der Zusammenhang mit Leukämie nicht so augenfällig. SEGERDAHL (1934) hat einen Fall von mässiger Anämie und Leukopenie bei einer 69-jährigen Frau mitgeteilt, welche 11 Monate später eine stärkere Anämie (Hb = 35 %, Er = 1,5 Millionen) und 4 400 Leukozyten aufwies, darunter 4,5 % Myeloblasten. Nach weiteren 2 1/2 Monaten Exitus unter dem Bilde einer akuten Leukämie. In den letzten Wochen eine starke Myeloblastenausschwemmung von bis zu 100 000. Das Knochenmark war bei der Sektion nur teilweise von myeloischen Herden durchsetzt und teilweise zellarm! Die Myeloblastenproliferation wird hier als eine Reaktion auf eine Myelophthisis aufgefasst. HENSCHEN und JEZLER (1935) beschreiben einen Fall von „Panmyelophthisis“ (Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie) bei einem 56-jährigen Mann. Während des 7 Monate langen Vorverlaufs konnten keine pathologischen Leukozytenformen im Blut wahrgenommen werden, aber die Sektion ergab eine starke myeloische Hyperplasie des ganzen Knochenmarks und in der Leber.

KLIMA und SEYFRIED (1937) haben 7 Fälle bei Erwachsenen veröffentlicht, bei denen die Diagnose auf Agranulozytose, aplastische Anämie, hämorrhagische Aleukie und hämolytische Anämie gelaute hatte, die aber als typische Myeloblastenleukämien zum Tode geführt hatten. Bei der Sektion wurde in sämtlichen Fällen Myeloblastenhyperplasie im Knochenmark festgestellt.

Auch bei Kindern sind einzelne solche Fälle beschrieben worden, z. B.:

GUNewardENE (1920): ein 3-jähriges Kind mit aplastischer Anämie, die in eine ausgesprochen tumorartige Form von Myeloblastenleukämie überging.

MICHELI und PENATI (1933): ein 12-jähriges Mädchen mit einer Leukopenie von 660, welches an einer Myeloblasten-

leukämie starb (22 000 Leukozyten, darunter 66,5 % Myeloblasten).

GIULI (1938): ein 10-jähriges Mädchen mit „aplastischer Anämie“ ($Hb = 20\%$, $Er = 0,95$, $L = 13\,000$), die sich nach einiger Zeit zu einer Leukämie mit 28 000 Leukozyten entwickelte, von denen 48 % als „Lymphoblasten“ bezeichnet werden.

Seltener und von grösserem Interesse ist eine andere Gruppe von Fällen, wo auf ein Vorstadium von gleichem Typus wie in den oben genannten Fällen eine weitgehende Remission sämtlicher Blutelemente folgt, so dass ein Zustand scheinbarer Heilung eintritt. Nach kürzerer Zeit entwickelt sich dann eine typische akute Leukämie. Bei Erwachsenen haben SCHAEFER (1926), KOEHLER (1927), PAROULEK (1927), BICKEL (1929), BORCHARDT (1930), BROGSITTER und v. KRESS (1930), EDERLE und ESCHÉ (1934), HENNING (1936), VOIT und LANDES (1938), MOESCHLIN und ROHR (1939) sowie SZONELL (1940) je einen Fall beschrieben. Einen typischen von diesen will ich kurz anführen.

SCHAEFER: Ein 46-jähriger Mann, der mit einer nekrotischen Angina aufgenommen wurde, hatte Anämie ($Hb = 35\%$, $Er = 2,17$) und Leukopenie ($L = 850$; $N\ 0!$ $Ly\ 88\ M\ 2\%$). Thrombozyten nicht angegeben. Wurde unter anderem mit Salvarsan und Röntgen an den langen Röhrenknochen behandelt. Nach 2 Monaten gesund mit normalen Blutwerten ($Hb = 91$, $Er = 4,88$, $L = 7\,950$, keine pathologischen Formen). Aber bei Kontrolle 1 Monat später 70 000 Leukozyten, davon 70 % Myeloblasten! Hämorrhagische Diathese, Leber- und Milzvergrößerung. Nach fortschreitender Anämie 3 Wochen später Exitus. Nicht obduziert.

In der Pädiatrischen Literatur habe ich 10 solche Fälle gefunden. Da dieselben eine sehr interessante Form der akuten Leukämie repräsentieren und vielleicht auch bis zu gewissem Grade deren Pathogenese beleuchten, will ich sie hier kurz referieren.

1) POTPESCHNIGG (1907) (zit. von ULLRICH): 2 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe. $Hb = 10$, $Er = 0,99$, $L = 4\,000$, (1 200 Neutro, 2 800 Mononukleäre, „kleine Lymphozyten“, einzelne Myelozyten). Hä-

merhagische Diathese. Nach 4 Wochen guter Allgemeinzustand, Hb = 30, Er = 2,7, L = 6 000. Nach weiteren 3 Wochen Hb = 15, Er = 0,71, L = 64 500, davon 93 % Mononukleäre. Häorrhagische Diathese. Exitus nach 4 Wochen. Sektion: leukämische Leber und Milz.

2) LARRABEE (1911) (zit. von ULLRICH): 5-jähriger Knabe. Hb = 12, Er = 0,79, L = 1 970 (88 % N = 236, 1 734 Mononukleäre, keine pathologischen Formen). Häorrhagische Diathese. Nach 4 Wochen guter Allgemeinzustand, Hb = 85, Er = 3,7, L = niedrige Werte. Nach weiteren 10 Wochen verschlechtert: Hb = 25, Er = 1,5, L = 5 030, davon 90 % Mononukleäre („kleine Lymphozyten“). Häorrhagische Diathese. Exitus nach 5 Wochen. Sektion: zellarmes Mark, fast nur Lymphozyten. Leber: Infiltrat wie bei lymphatischer Leukämie.

3) ØVRE (1925): 2-jähriges Mädchen. Hb = 10, Er = 0,74, L = 3 800 (N 39 % = 1 480, Ly 58 M 3 %). Häorrhagische Diathese. Erhielt Bluttransfusionen und besserte sich rasch, Retikulozytenkrise bis 68 ‰. Nach 1 Monat anscheinend gesund, Hb = 60, Er = 5,0, L = 9 000 (N 32 Eo 1 Ly 65 M 2 %), keine pathologischen Formen. In den nächsten Wochen erfolgte indes eine starke Vermehrung der Leukozyten auf 80—90 000, mit bis zu 99,5 % „Lymphozyten verschiedener Grösse“. Häorrhagische Diathese. Leber-, Milz- und Lymphdrüsenvergrößerung. Exitus nach 1 1/2 Monaten. Nicht obduziert. Das Kind hatte ausserdem kongenitale Lues (in der 3. Generation!) mit pos. WR als einzigem Symptom!

4) SCHIRLITZ (1930): ein 14-jähriger Knabe. Hb = 19, Er = 0,6, L = 2 800 (N 41 % = 1 148, 59 % Mononukleäre), keine pathologischen Formen. Häorrhagische Diathese. Nach 2 Wochen gesund, Hb = 56, Er = 3,5, Thrombozyten = 200 000. Nach weiteren 3 Wochen Hb = 25, Er = 2,0, L = 658 000, davon 96,6 % „gelapptkernige Lymphozyten“ . . . „Kernteilungsfiguren der Lymphozyten wohl gelappte Kerne von Paramyeloblasten“. Häorrhagische Diathese. Thrombozyten = 25 000. Exitus nach 2 Wochen. Nicht obduziert.

5) ULLRICH (1932) I: 5-jähriger Knabe. Hb = 40, Er = 1,4, L = 1 100 (N 23 % = 253, M 4, 73 % „grösstenteils typische Lymphozyten“). Häorrhagische Diathese. Thrombozyten = 8 050. Wurde mit Bluttransfusionen und Arsenik behandelt. Nach 4 Wochen guter Allgemeinzustand, Hb = 70, Er = 3,66, L = 4 100, keine pathologischen Formen. Nach 4 Monaten akutes Fieber, Hautblutungen, Lebervergrößerung, rasches Sinken der Blutwerte: Hb = 45, Er = 1,57, L = 1 400, „davon 88 % grösstenteils kleine nacktkernige, dunkel gefärbte Lymphozyten“. Exitus 2 Tage später. Sektion: siehe unten.

6) ULLRICH (1932) II: 4 $\frac{1}{2}$ -jähriges Mädchen. 12 Tage vor der Aufnahme Fieber. Eine Woche später Hautblutungen, Otitis. Bei der Aufnahme Hb = 26, Er = 1,06, L = 1 900 (N 32 % = 608, 68 % „grösstenteils kleine Lymphozyten“). Hämorrhagische Diathese. Thrombozyten = 22 200, Lebervergrösserung. Nach mehreren Bluttransfusionen rasche Besserung. Nach 4 Wochen Hb = 82, Er = 3,58, L = 7 500, keine pathologischen Formen. Thrombozyten normal. Nach 4 Monaten wieder Fieber und Hautblutungen. Wiederaufnahme. Exitus nach 3 Wochen. Das Hb sank von 65 auf 30, die Er von 3,1 auf 1,2; L = 10—15 000, deren grösster Teil von NAEGELI (der die Präparate prüfte) als Paramyeloblasten gedeutet wurde! Die Sektion ergab in beiden Fällen dieselben Verhältnisse: zellreiches Knochenmark mit zahlreichen „lymphozytoiden“ Elementen und auch reichlichen Erythrozyten mit Vorstadien. Reife Granulozyten fehlten. Infiltrate in Leber und Nieren von „lymphozytoiden“ Zellen und einzelnen Myelozyten.

7) COLARIZI (1935): 6-jähriger Knabe. Hb = 22, Er = 1,1, L = 320 (N 20 Ly 80 %). Thrombozyten = 13 200, hämorrhagische Diathese. Erhielt 3 Bluttransfusionen. Nach 1 Monat Hb = 60, Er = 2,85, L = 5 800 (keine pathologischen Formen). Nach ca. 2 Monaten Hb = 90, Er = 4,06, L = 11 800, aber jetzt 80 % „Lymphoblasten“! Thrombozyten = 150 000. Nach 2 monatiger relativer Symptomenfreiheit sanken die Blutwerte wieder: Hb = 45, Er = 3,37, L = 56 500, davon 70—99 % „Lymphoblasten“. Thrombozyten = 33 700, hämorrhagische Diathese. Exitus. Sektion: Infiltration von Lymphoblasten in den Organen.

8) WILLI (1936): 2 $\frac{1}{2}$ -jähriges Mädchen. Hb = 32, Er = 2,19, L = 5 900—1 600 (95.5 % Mononucleäre, keine pathologischen Formen). Thrombozyten = 400—0. Hämorrhagische Diathese. Mässige Leber-, Milz- und Lymphdrüsenvergrösserung. Erhielt Bluttransfusionen und besserte sich langsam. Nach 2 Monaten gesund, Hb = 70, Er = 4,78, L = 4 900, keine pathologischen Formen. Thrombozyten = 402 000. Nach ca. 1 Monat wieder Verschlechterung, Blutungen, Milzvergrösserung. Hb = 51, Er = 3,67, L = 800, „sehr viele schwerpathologische Lymphozytenformen. Es sind überwiegend grosse, nacktkernige Zellen mit rundlichem, gebuchtetem oder gelapptem, ganz bizarr geformtem Kern, der feinstreifig, wirr, nicht reticulär strukturiert ist. Öfters enthält er 2—4 Nucleolen.“ Exitus nach 1 $\frac{1}{2}$ Monaten. Leukozyten maximal 12 500. Sektion: chronische Lymphadenose in aleukämischem Stadium mit geringer myeloischer Reaktion.

9) COOKE (1938): 9-jähriger Knabe mit schwerer akuter Halsinfektion. 3 Wochen hohes septisches Fieber und Agranulozytose (L = 550—2 000). Blutwerte im übrigen nicht angegeben. Er-

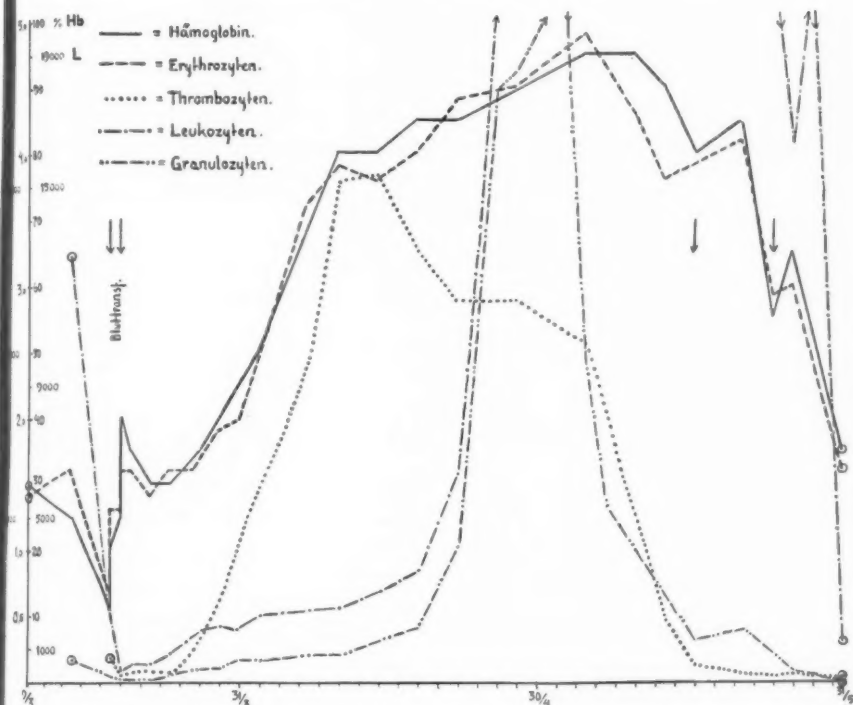
hielt 12 Bluttransfusionen und wurde nach 2 Monaten gesund mit normalen Blutwerten entlassen. Kam nach 1 Monat mit dem Bilde einer vollentwickelten akuten Leukämie wieder.

10) GLANZMANN (1942): 2 1/2-jähriges Mädchen mit einer Angina, die mit Cibazol behandelt wurde. Nach 4 Wochen doppelseitige Parotisschwellung, die gleichfalls mit Cibazol behandelt wurde und ein Exanthem hervorrief. 1 Monat später Bronchopneumonie, derentwegen die Aufnahme erfolgte. Hb=21, Er=0,38, L=2 100 (N 13 % = 273, Eo 0,5 „Ly“ 88,5 M 0,5 %). Thrombozyten = 4 700. Hämorrhagische Diathese und ein noch vorhandenes Exanthem. Sternalpunktion lieferte kein Knochenmark. Erhielt Bluttransfusion. Zwei Tage später Hb = 28, Er = 1,17, L = 1 100 (N 22 % = 242, Myelobl 0,5 Metamyelocy 0,5 „Ly“ 76,5 — „nacktkerniger — Mikromyeloblasten? — oder basophiler Schmalsaum“ M 0,5 %). Erneute Sternalpunktion nach ein paar Tagen lieferte ebenfalls keine Ausbeute. Besserung. Nach 1 Monat Hb = 61, Er = 3,03, L = 16 900 (N 79 Eo 3 Ly 1,5 M 2 %). Thrombozyten = 175 600. Danach nahm die Parotisschwellung weiterhin zu. Das Hämoglobin stieg maximal auf 70 % (nach 1 1/2 Monaten), Er = 3,8, L = 60 000 (N 11 Eo 1 „Ly“ 87,5 — wahrscheinlich Myeloblasten — M 0,5 %). Sternalpunktion einige Tage später ergab 91 % Myeloblasten. Von dem Tode sanken die Blutwerte wieder: Hb = 50, Er = 2,7, L = 2 900 (N 44 % = 1 276, Eo 2,6 Ly von normaler Konfiguration 48 %). Hämorrhagische Diathese. Exitus 2 Monate nach der Aufnahme. P.A.D: Infiltration von Myeloblasten in allen inneren Organen. Die Parotisschwellung wird auf Myeloblasteninfiltration zurückgeführt und das Exanthem als Leukämoid gedeutet.

Zu diesen Fällen möchte ich einen hinzufügen, der in der Pädiatrischen Universitätsklinik in Uppsala behandelt wurde.

Fall. M.-L. A., Mädchen, 2 Jahre alt, geb. 10. 2. 1939. Hereditär nichts von Interesse. Keine Blutkrankheiten in der Familie. Eltern gesund. Die Grosseltern beiderseits sind am Leben und gleichfalls gesund. Einziges Kind. Zu rechter Zeit geboren, Partus o. B. Geburtsgewicht = 4 400 g. Brusternährung. Normale Entwicklung. Wurde seit Anfang Januar 1941 allmählich quengelig und müde, verschlechterter Appetit. Seit Anfang Februar zunehmende Blässe. Am 7. 3. traten zahlreiche kleine, stecknadelkopfgrosse Hautblutungen im Gesicht, an den Armen und am Rumpf auf. Der am 9. 3. konsultierte Arzt stellte eine bedeutende Anämie fest: Hb = 30, Er = 1,37. Da die Mutter sich der Aufnahme des Kindes ins Krankenhaus widersetzte, wurde Eisen,

C-Vitamin und Lebertran gegeben. Am 13. 3. wurden grosse Blutkoagel im Mund entdeckt, die anscheinend von einem kleinen Geschwür an einem Zahn stammten. Wurde nun am 14. 3. in einem Krankenhaus aufgenommen. Aus dem Status: Ausserordentlich blass. Temp. 39° . Reichlich Petechien und subcutane Blutungen am ganzen Körper. Innere Organe o. B., Leber, Milz und Lymphdrüsen nicht vergrössert. Hb = 25, Er = 1,56, L = 12 900 (N 5 % = 645, Ly 95 % — „Überwiegend grosse Zellen“), 18 Erythroblasten auf 200 Leukozyten. Am 17. 3.: Hb = 15, Er = 0,92. Wurde am 18. 3. nach der Kinderabteilung des Universitätskrankenhauses überwiesen. Status bei der Aufnahme: Allgemeinzustand stark beeinträchtigt, wachsbleich, Fettpolster spärlich, Turgor herabgesetzt. Zahlreiche, bis 3 cm grosse Hautblutungen am ganzen Körper. Eine Reihe kleinere Blutungen auch auf der Mundschleimhaut, am weichen Gaumen und an den Tonsillen. Auf der Backenschleimhaut ein reichlich stecknadelkopfgrosses, nekrotisches Geschwür. Temp. = $36^{\circ},8$. Oberflächliche Lymphdrüsen: zwei bohnergrosse am rechten und zwei graupengrosse am linken Kieferwinkel, einige graupengrosse in Axillen und Inguinalfalten. Ohren: o. B. Herz: kurzes systolisches Blasgeräusch an der Basis, sonst o. B. Lungen: o. B. Bauch: Leber reichlich 2 Querfinger unter dem Arcus in der Mamillarlinie tastbar. Milz nicht palpabel. Nervensystem: Sensorium nicht ganz frei, unruhig, im übrigen o. B. Blut: Hb = 12, Er = 0,74, L = 2 200 (N 7 % = 154, „Ly“ 93 %, keine sicheren pathologischen Formen). Thrombozyten = 14 000. Mikro-SR = 95 mm/1 Stunde. Prothrombinzeit normal. Serumeisen = 254 γ %. Blutgruppe O. Faeces: Weber ++. Erhielt eine Bluttransfusion von 210 ccm (von der Mutter, Gruppe 0). Behandlung im übrigen siehe die Tabelle. Am nächsten Tage besserer Zustand, aber Temperaturanstieg auf $40^{\circ},8$; Hb = 25, Er = 1,33, L = 270, Thrombozyten = 3 700. Erhielt eine neue Bluttransfusion von 200 ccm, worauf sich der Allgemeinzustand und die Blutwerte ziemlich rasch besserten (siehe die Tabelle). Am 22. 3. trat eine linksseitige, akute Otitis auf, die binnen 14 Tagen heilte. Am 22. 4. — ca. 1 Monat nach der Aufnahme — ausgezeichneter Allgemeinzustand, wirkte völlig gesund. Hb = 85, Er = 4,4, L = 6 300 (N 65 Eo 5 Ly 27,5 M 2 Pl 0,5 %). Thrombozyten = 230 000. Nach einigen Tagen begann die Anzahl der Leukozyten indes zuzunehmen und stieg bald über 90 000. Sie bestanden zu einem immer grösseren Prozentsatz aus Myeloblasten, meist vom Typus der Mikromyeloblasten. Myelozyten fehlten, weshalb ein vollständiger „Hiatus leucaemicus“ vorlag und die Diagnose akute Myeloblastenleukämie gestellt wurde. Die Blutwerte waren im



übrigen normal. Am 29.4. wurde die Milz 1 cm unter dem Arcus in der Mamillarlinie sehr fest getastet. Sternalpunktion am 14.5. ergab ein zellreiches Myeloblastenmark. Am 13.5. begannen die Thrombozyten wieder zu sinken, und einige Tage später begann der Allgemeinzustand sich rasch zu verschlechtern. Es traten wieder Hautblutungen sowie Blutungen aus der Mund-, Nasen- und Darmschleimhaut auf, und die Otitis rezidierte. Die Milz vergrösserte sich und reichte am 23.5. bis zur Nabelhöhe hinab. In der letzten Woche fortschreitende Anämie und ein septischer Zustand mit hohem Fieber. Am 30.5. wurde Sulfapyridin, 0,5 g \times 6, gegeben. Die Leukozyten, deren Anzahl am 28.5. 33 400 betrug, sanken am 31.5. plötzlich auf 1 220. Interessant war, dass die Milz hierbei augenfällig an Grösse ab-

nahm und am 2. 6. bloss 1 Querfinger unter den Arcus reichte. Exitus am 3. 6.

Sektion 3. 6. (MELLGREN): Auszug aus dem Obduktionsprotokoll: Gewöhnliche Zeichen von Anämie, Kleinblutungen in Haut und Schleimhäuten. Leber blassbraun, leicht vergrössert, feste Konsistenz, Schnittfläche blassbraun, eben, ohne Zeichnung. Lymphdrüsen überall leicht vergrössert, erbsen- bis bohnergross, fest, graurot mit leicht quellender Schnittfläche. Milz ebenfalls leicht vergrössert und von fester Konsistenz. Nieren bedeutend vergrössert mit Spuren fötaler Lobierung, normaler Konsistenz und schwarzroter Farbe; die Kapsel löst sich leicht, glatte Oberfläche, leicht quellender Schnitttrand. Die Schnittfläche zeigt auf einem fast weissen Grunde mit normaler Zeichnung bis 1 1/2 cm grosse, speziell nach der Oberfläche hin zusammenfliessende, schwarzrote Gebiete. Rippen und Brustbein weisen ein grauroltes Mark auf, durch Druck kann man ein dünnflüssiges, leicht trübes, blassrotes Knochenmark auspressen. Die Wirbelsäule zeigt ein grauroltes Mark von gleicher Konsistenz. Das Knochenmark der Femurdiaphyse ist dunkelrot und von gewöhnlicher Konsistenz.

Mikroskopische Untersuchung: Das Knochenmark bietet in Rippen, Brustbein und Wirbelsäule ein ziemlich gleichartiges Bild. Das Gewebe ist überall stark ödematös und äusserst zellarm. In den lichten, zierlichen Stroma liegen einzelne Knochenmarkszellen und, äusserst licht verstreut, kleinere Gruppen von solchen, durch das Ödem zersprengt. Hier und da kleine Blutungen. Die Knochenmarkszellen sind zum grössten Teil Mikromyeloblasten (rundliche Zellen mit sparsamem basophilem Protoplasma ohne Granula, etliche scheinen gar kein Protoplasma zu haben. Die Kerne, welche ziemlich gleichartig sind, haben die Grösse roter Blutkörperchen, sind meist rund, nicht selten mit kleinen Einbuchtungen der Kernmembran und besitzen ein zierliches, feinkörniges Chromatinnetz. Die Mehrzahl der Zellen hat 2—3 ganz kleine Nucleolen). Ferner sieht man hier und da eine geringe Anzahl stark an normale Myeloblasten erinnernde Zellen sowie eine und die andere Megakaryozyte. Granulierte Zellen der myeloischen Reihe fehlen praktisch ganz. Hier und da einige gewöhnliche Normoblasten. Das Knochenmark der Femurdiaphyse ist etwas zellreicher als an den oben genannten Stellen. In einem lockeren, ödematösen Stroma mit einzelnen Fettzellen und kleinen Gruppen von solchen sieht man teils grosse diffuse Blutungen, teils zahlreiche, lichte Haufen von Knochenmarkszellen, die grösstenteils in Mikromyeloblasten (und Paramyeloblasten?), eingesprengten, einzelnen, gewöhnlichen Myeloblasten und Normoblasten sowie einer und der anderen Myelozyte bestehen. *Leber:* Allge-

meine Struktur o. B. Um sämtliche Verästelungen der A. hepatica mit umgebendem Bindegewebe liegen dichte, gut begrenzte Haufen von Zellen, die im wesentlichen mit den Mikromyeloblasten im Knochenmark übereinstimmen, aber hier einen ausgesprochenen Kernpolymorphismus zeigen. Mehrerenorts erblickt man einzelne Zellen derselben Art oder kleine Gruppen von solchen in den Leberkapillaren. *Milz*: Die Malpighischen Körperchen sind klein und liegen licht verstreut. Pulpa blutreich, nicht auffallend zell dicht. Hier und da spärlich verstreute Schwärme von Mikromyeloblasten (Paramyeloblasten?), die denen in der Leber gleichen. *Nieren*: Mark im grossen und ganzen o. B. Schon an der Grenze gegen alle Teile der Rinde sind Kanälchen, Glomeruli und Gefässe mehrerenorts stark von grossen, dichten Zellinfiltraten zer Sprengt, welche praktisch nur von Mikromyeloblasten (Paramyeloblasten?) aufgebaut sind, die mit denen in Leber und Milz übereinstimmen. An mehreren Stellen sieht man kleinere Blutungen, sonst nichts Bemerkenswertes. *Nebennieren* und *Pankreas* o. B. *Herzmuskel*: An mehreren Stellen der Herzmuskulatur sieht man in kleineren Gebieten eine diffuse interstitielle Fibrose leichten Grades mit äusserst lichter Zellinfiltration von hauptsächlich Fibroblasten, einzelnen Lymphozyten und äusserst wenigen, an Mikromyeloblasten erinnernden Zellen. Keine begrenzten Granulome. *P. A. D.*: *Myeloblastenleukämie mit Panmyelophthisis.*

Zusammenfassung: Ein 2-jähriges Mädchen wird nach 2-monatiger zunehmender Herabsetzung des Allgemeinzustands unter dem Bilde einer ausgesprochenen Anämie, Leukopenie (Granulozytopenie) und Thrombozytopenie aufgenommen. Leber mässig vergrössert, aber keine Milz- oder Lymphdrüsenvergrösserung. Nach Bluttransfusionen, Leber- und Eisentherapie besserte sich der Zustand ziemlich rasch. 1 Monat nach der Aufnahme erreichten das Hämoglobin und die Erythrozyten (nach einer starken Retikulozytenkrisis) ebenso wie die übrigen Blutelemente normale Werte, und das Kind schien völlig gesund zu sein. Die Leukozyten zeigten jedoch eine fortgesetzte starke Vermehrung, wobei der Hauptteil von Myeloblasten bestand. Nach 2 1/2-monatigem Verlauf Exitus unter dem Bild einer akuten Leukämie. Die Sektion ergab ein in grossen Gebieten äusserst zellarmes, dünnflüssiges Knochenmark mit überwiegenden Mikromyeloblasten. Infiltrate von

solchen auch in der Leber, der Milz und vor allem in den Nieren.

Der Fall kann also als eine generelle Knochenmarksinsuffizienz, eine „aplastische Anämie“, charakterisiert werden, die nach einem kurzen Stadium anscheinend vollständiger Remission sämtlicher Blutelemente unter dem Bilde einer Myeloblastenleukämie mit „phthisischem“ Knochenmark letal endet.

Der allgemeine Verlauf zeigt, wie man sieht, sehr gute Übereinstimmung mit den früher referierten Fällen. Der Verlauf war in den genannten Fällen im wesentlichen folgender:

Der Patient kommt in der Regel wegen einer zunehmenden Anorexie und Blässe zum Arzt. Oft treten Infektionen, Angina, Otitis usw. oder eine allgemeine Sepsis infolge des herabgesetzten Allgemeinzustandes und vielleicht auch der oft stark verminderten Anzahl reifer Granulozyten hinzu. Bisweilen führt erst das Auftreten der Hautblutungen den Patienten zum Arzt. Bei der Ankunft im Krankenhaus besteht eine ausgesprochene Anämie (in den oben angeführten Fällen $Hb = 30, 12, 10, 19, 40, 26, 22, 32, 21, 12$ und $Er = 0,99, 0,79, 0,74, 0,60, 1,40, 1,06, 1,10, 2,49, 0,38!, 0,74$) und Leukopenie (4 000, 1 970, 3 800, 2 800, 1 100, 1 900, 320, 1 600, 550, 2 100, 270) sowie Thrombopenie (8 050, 22 200, 13 200, 400, 4 700, 3 700, in den übrigen Fällen ist nur „hämorrhagische Diathese“ angegeben). I der Regel keine oder nur mässige Leber-, Milz- und Lymphdrüsenvergrösserung. Bei Differentialzählung wurden keine sicheren pathologischen Leukozytenformen beobachtet.

Bei Nachprüfung von Ausstrichpräparaten in dem eigenen Fall sind auch keine sicheren pathologischen Formen bei der Aufnahme zu beobachten, aber ein Teil der als „Lymphozyten“ bezeichneten Zellen weist doch eine gewisse Gleichheit mit Mikromyeloblasten auf (die sich oft morphologisch nicht von Lymphozyten unterscheiden lassen). Für Myeloblasten spricht möglicherweise, dass bei Differentialzählung am 14. 3. in einem andern Krankenhaus vor der Aufnahme „überwiegend grosse Zellen“ für 95 % Ly verzeichnet sind; dieses Präparat wurde leider nicht aufgehoben.

Knochenmarkspunktion wurde in dem ersten „aplastischen Stadium“ in GLANZMANN'S Fall vorgenommen, ergab aber keine Ausbeute. In meinem eigenen Fall fand ein paar Tage nach der Aufnahme Sternalpunktion statt, aber trotz technisch gelungener Punktion wurde ebenfalls kein Knochenmark erhalten, was sich möglicherweise dadurch erklärt, dass dieses stark „phthisisch“ war. Eine spätere Punktion ergab, wie gesagt, zellreiches Myeloblastenmark.

Sämtliche Fälle zeigten nach Bluttransfusionen nach ein paar Wochen bis 2 Monaten einen guten Zustand und die meisten Fälle ungefähr normale Blutwerte ohne pathologische Leukozyten. In diesem Stadium wurde leider in keinem einzigen Fall Knochenmarkspunktion gemacht. Hierauf ist indes der Patient nach einem Latenzstadium von ein paar Wochen bis 1—2 Monaten wegen einer „neuen Erkrankung“ mit Fieber und Hautblutungen ins Krankenhaus zurückgekehrt. Bei den Fällen, welche die ganze Zeit über im Krankenhaus behandelt und mit regelmässigen Blutuntersuchungen kontrolliert wurden, konstatierte man nach 1—3 Wochen eine fortschreitende Zunahme der Anzahl der Leukozyten mit Auftreten pathologischer Formen im Blut. Die Ansichten über die Art derselben wechseln. So nennt POTPESCHNIGG die Zellen im Endstadium: Mononucleäre, LARRABEE: kleine Lymphozyten, ØWEE: Lymphozyten verschiedener Grösse, SCHIRLITZ: gelapptkernige Lymphozyten . . . Paramyeloblasten?, ULLRICH I: kleine nacktkernige Lymphozyten, II: NAEGELI: Paramyeloblasten, COLARIZI: Lymphoblasten, WILLI: schwerpathologische Lymphozytenformen, COOKE: akute Leukämie (Zellform nicht angegeben), GLANZMANN: Myeloblasten.

Innerhalb 2—6 Wochen starben indes sämtliche Patienten unter dem Bilde einer akuten Leukämie. Sektion fand in 6 Fällen statt und ergab: POTPESCHNIGG: leukämische Leber und Milz (Aussehen des Knochenmarks nicht angegeben), LARRABEE: zellarmes Knochenmark mit fast nur „Lymphozyten“. Infiltrat in der Leber wie bei lymphatischer Leukämie, ULLRICH I und II: zellreiches Mark mit „lymphozytoiden“ Elementen und Infiltraten in Leber und Milz, WILLI: chronische Lymphadenose

in aleukämischem Stadium mit schwacher myeloischer Reaktion, COLARIZI: Lymphoblasteninfiltrate in den Organen, GLANZMANN: Myeloblasteninfiltration in allen inneren Organen.

In 3 Fällen (4, 6, 10) wurde die Diagnose Myeloblastenleukämie gestellt. Auch in sämtlichen übrigen Fällen kann man jedoch wegen des gleichartigen Verlaufs sowie der Zellbeschreibung, die wenigstens in Fall 5 und 8 mit Mikro-Paramyeloblasten übereinstimmt, annehmen dass im Endstadium akute Myeloblastenleukämie bestand. Interessant ist, dass wenigstens in einem Fall (2) ein zellarmes Knochenmark wie in meinem eigenen, oben referierten Fall vorlag. In SEGERDAHLs oben erwähntem Fall mit starker Myeloblastenausschwemmung, der wohl als eine Leukämie aufgefasst werden darf, war das Knochenmark teilweise zellarm, teilweise von Myeloblastenherden durchsetzt. Einzelne Fälle von akuter Leukämie mit aplastischem Knochenmark sind bei Erwachsenen auch beschrieben worden, z. B. von HELLMAN (1935).

Was die Pathogenese in den referierten Fällen betrifft, sind zwei Möglichkeiten denkbar:

a) Es lag bereits anfangs eine Leukämie vor, die jedoch wegen des aleukämischen Stadiums nicht erkannt wurde, und nach einer weitgehenden Remission trat ein neuer leukämischer Schub ein, welcher den Tod herbeiführte. Es ist also denkbar und aus weiter unten anzuführenden Gründen wahrscheinlich, dass das Vorstadium in einer Leukämie bestand, die sich in einer solchen Phase befand, dass die Differentialdiagnose gegen eine generelle Knochenmarksinsuffizienz nicht gestellt werden konnte.

b) Das „aplastische“ Vorstadium war Ausdruck einer infektiösen, toxischen oder anderen Knochenmarksschädigung, und als eine Reaktion auf diese ist eine akute Leukämie entstanden.

Damit kommt man auf die Ätiologie der Leukämien und der sog. aplastischen Anämie, einige der umstrittensten Probleme der Hämatologie ein, die noch immer als im wesentlichen ungelöst angesehen werden müssen. Klinisch hat man beobachtet, dass Leukämie durch toxische Schädigung durch Benzol, Chloreinatmung, Gold- und Radiumbehandlung herbeigeführt wird, und bei Tierexperimenten hat man mit Benzol

(LIGNAC, 1933) und Indol (BÜNGELER, 1932) akute, leukämieartige Zustände hervorgerufen. Ausserdem gibt es drei Haupttheorien über die Ursache der Leukämien:

- 1) die Tumortheorie, nach welcher die Leukämie zu den bösartigen Tumoren gerechnet wird;
- 2) die Infektionstheorie, die ein spezifisches Virus annimmt;
- 3) die Theorie, dass die Leukämie eine Korrelationsstörung der inneren sekretorisch-hormonalen Prozesse oder eine Reifungsstörung im myeloischen System ist.

Auf diese Theorien will ich hier nicht näher eingehen. Die Infektionstheorie dürfte jetzt als aufgegeben anzusehen sein. Der eigentümliche Verlauf der oben angeführten Fälle mit einer meist vollständigen Remission bei gleichzeitiger Entwicklung der Leukämie spricht stark gegen eine von Anfang an im „aplastischen“ Stadium vorhandene, tumorartige Zerstörung des Knochenmarks, eine irreparable, schrankenlose Wucherung der Myeloblasten.

Die aplastische Anämie (EHRlich) ist ein regressiver Prozess mit Erlöschen der blutbildenden Fähigkeit des Knochenmarks. NAEGELI u. a. betrachten sie als eine blosser Variante einer Sekundäranämie, wo das blutbildende System gesteigerten Ansprüchen nicht gewachsen ist, während nach FRANK das Primäre eine Knochenmarkszerstörung, eine Aleukia haemorrhagica ist. Die Ursache ist in den meisten Fällen unbekannt, bisweilen kann man an eine primäre Knochenmarkschädigung durch Benzol, Arsenik, Röntgen, Sulfanilamidpräparate usw. denken.

SCHULTEN (1939), HENNING u. a. sind der Ansicht, dass die akuten Leukämien teilweise ganz verschieden von den chronischen sind und den aplastischen Anämien sehr nahe stehen; klinisch und hämatologisch können sie oft nicht unterschieden werden. Sternalpunktion ermöglicht oft die Diagnose, aber bisweilen kann man sie nicht einmal bei der Sektion unterscheiden. Der Zusammenhang zwischen akuter Leukämie und aplastischer Anämie wird deshalb als ein noch ungelöstes Problem angesehen.

Der Ausdruck „aplastische Anämie“ wird oft uneigentlich in Fällen angewandt, wo nicht bloss die Erythropoese, sondern auch die Granulozyto- und Thrombozytopoese geschädigt sind. (Was in der Literatur als „Agranulozytose“ bezeichnet wird, ist oft aplastische Anämie. SCHULTZ' Agranulozytose betrifft nur die Granulozyten und ist eine Idiosynkrasie bei speziell Disponierten, eine „anaphylaktische Markkrise“ (ROHR).)

Die reine Agranulozytose, die essentielle Thrombopenie und die aplastische Anämie in eingeschränktem Sinn werden von STODTMEISTER und BÜCHMANN (1941) *partielle Hämozytophtisen* genannt und sind verschiedene Äusserungen „*aplastischer Knochenmarksinsuffizienz*“. *Panhämozytophtise* drückt aus, dass alle drei Blutbildungssysteme des Knochenmarks betroffen sind.

Man hat zu beachten, dass es das periphere Blutbild ist, welches „aplastisch“ ist — das Knochenmark ist durchaus nicht immer zellarm. Es sind mehrere Fälle von „Panmyelophthise“ (z. B. von GERLACH (1932)) und aplastischer Anämie beschrieben worden, in denen bei der Sektion ein stark hyperplastisches Knochenmark festgestellt wurde. Nicht einmal durch eine einzelne Punktion des Knochenmarks kann man mit Sicherheit entscheiden, ob dieses hyperplastisch oder phthisisch ist, da es bisweilen regionär verschieden ist. Andererseits hat man bei myeloischer Leukämie in einzelnen Fällen, wie oben erwähnt, ein aplastisches Knochenmark gefunden.

Die primäre Störung bei aplastischer Knochenmarksinsuffizienz ist nach STODTMEISTER und BÜCHMANN u. a. eine Reifungshemmung der Zellen des Knochenmarks. Um den Mangel an reifen Zellen zu kompensieren, reagiert das Knochenmark mit einer Hyperplasie, und oft findet auch extramedulläre Blutbildung statt. Weil der Hemmung in der Regel nicht überwunden wird, spricht STODTMEISTER (1940) von einer „*frustranen kompensatorischen Knochenmarkshyperplasie*“. Hierbei können junge Myelozyten und Myeloblasten im Blut auftreten und die Differentialdiagnose gegen akute Leukämie unmöglich machen. Trotz der grossen Ähnlichkeit halten jedoch STODTMEISTER und BÜCHMANN *Panhämozytophtise* und akute Myeloblastenleukämie für zwei verschiedene Krankheiten.

Sie schliessen sich der Auffassung an, dass die Leukämien echte Tumoren sind, meinen aber, dass die frustrane kompensatorische Knochenmarkshyperplasie bei Panhämozytrophthie einem präblastomatösen Tumorstadium gleichzustellen sei, welches den Übergang zu Leukämie bilden könne.

Andere Autoren, z. B. NAEGELI, HENNING, VOIT und LANDES, HOFF (1935), rechnen die akuten Leukämien nicht zu den echten Leukämien, sondern betrachten sie als eine spezielle Knochenmarksreaktion, eine myeloische Insuffizienz. Es erfolgt ein Zusammenbruch des blutbildenden Systems bei schweren toxischen und infektiösen Reizen und unter dem Einfluss hereditärer konstitutioneller Momente. Hierbei reagiert das Knochenmark mit einer stürmischen, aber funktionsuntauglichen Zellneubildung.

Auf Grund der referierten Fälle kann man sich die *Pathogenese bei akuter Leukämie und Panhämozytrophthie* folgendermassen denken:

Die letzte Ursache von Leukämie ist unbekannt, aber das Primäre ist sicher eine Störung im myeloischen System (welches wahrscheinlich konstitutionell minderwertig ist. WOLFF (1931) erwähnt z. B. zwei Geschwister, die nach einer Angina Myeloblastenleukämie bzw. Agranulozytose mit Anämie bekamen!) Diese Störung schädigt die Funktion der Myeloblasten. Die normale Reifung derselben wird mehr oder minder vollständig verhindert, und sie treten statt dessen in hemmungslose Teilung ein. Hierdurch wird die Produktion reifer Granulozyten stark vermindert oder ganz aufgehoben. Auch bei Panhämozytrophthie trifft die primäre Schädigung sicher die Granulozyten.

Eine Granulozytopenie bzw. eine Myelose mit stark verminderter Anzahl oder funktioneller Minderwertigkeit der Zellen ist ein guter Boden für allerlei Infektionen, und oft entsteht eine allgemeine Sepsis. Ferner ist es denkbar, dass durch infektiös-toxische Schädigung des Knochenmarks die Erythro- und Thrombopoese beeinträchtigt wird, was seinerseits den Allgemeinzustand herabsetzt und so die Infektion weiterhin

begünstigt. Durch diese Knochenmarksschädigung wird natürlich die Myelopoese noch mehr geschädigt.

Bedenkt man die von mehreren Autoren hervorgehobene, praktisch wichtige Tatsache, dass eine „*aplastische Knochenmarksinsuffizienz*“, eine *Hämozytrophthise* in irgendeiner Form oder *vielleicht meist eine Panhämozytrophthise* in der Regel — ja, man möchte sagen: immer — der *deutlichen Manifestation einer akuten Myeloblastenleukämie* vorhergeht, so fragt man sich, ob wirklich ein prinzipieller Unterschied zwischen diesen besteht. Handelt es sich vielleicht nur um verschiedene Phasen desselben Krankheitsprozesses?

STODTMEISTER und BÜCHMANN sind, wie gesagt, der Ansicht, dass man es mit zwei verschiedenen Krankheiten zu tun hat, während ROHR und GLANZMANN annehmen, dass die Panhämozytrophthise wenigstens in gewissen Fällen eine bestimmte Phase einer Myelose ist. Nach GLANZMANN handelt es sich jedoch in einem Teil der Fälle von Panhämozytrophthise bloss um eine konstitutionelle Schwäche der Granulozyten mit ihren Folgen: schlechte Immunität und Neigung zu Sepsis. Wiederholte Infektionen führen schliesslich zu einer „*Markerschöpfung*“.

Der *Verlauf* kann sich in verschiedener Weise gestalten.

In vielen Fällen (und diese bilden sicher die Hauptmasse) stirbt der Patient im akuten Stadium. Dann ist die Differentialdiagnose Leukämie — Panhämozytrophthise schwer und lässt sich oft nicht einmal bei der Sektion stellen. Bisweilen findet man bei der Sektion ein Myeloblastenmark, aber die Infiltration in den Organen hat noch nicht beginnen können. GLANZMANN beschreibt einen solchen Fall. Hier ist natürlich die Sternalpunktion von grossem Wert.

Wird das erste akute Stadium überwunden, so kann eine mehr oder minder vollständige Remission sämtlicher Blutelemente eintreten. Die *aplastische Anämie*, die Panhämozytrophthise, führt in fast allen Fällen zum Tode, jedoch oft nach einem langwierigen Verlauf von Monaten bis zu ein paar Jahren und mit mehreren Remissionen.

Es scheint jedoch auch „*aplastische Krisen*“ zu geben,

welche vollständig ausheilen können. Einen solchen Fall findet man bei STODTMEISTER und BÜCHMANN.

In einem Teil der Fälle bildet sich schliesslich nach einer mehr oder minder vollständigen Remission eine manifeste akute Leukämie aus. Diese entwickelt sich gleichzeitig mit der Remission und führt oft, während der Patient anscheinend völlig gesund ist, zu einer plötzlichen stürmischen Myeloblasten-ausschwemmung ins Blut.

Wie kann man eine akute Leukämie von einer aplastischen Knochenmarkskrise mit günstiger Prognose unterscheiden? Das Vorkommen von Myeloblasten im peripheren Blut spricht nicht unbedingt für Leukämie. In der Heilungsphase nach schweren Infektionskrankheiten kann man einen ziemlich grossen Prozentsatz reifer und unreifer Myelozyten und eine Anzahl Myeloblasten im Blut finden. In noch höherem Grade kann man eine vorübergehende Myelozyten- und Myeloblasten-ausschwemmung in der Regenerationsphase einer Agranulozytose beobachten. Bei diesen „myeloischen Reaktionen“ findet man bei Knochenmarkspunktion jedoch meist ein normales Mark! Atypische Myeloblasten, Para- und Mikromyeloblasten, oder „Hiatus leucaemicus“ stellen die Diagnose Leukämie sicher, aber diese Zellatypie tritt oft erst in einem fortgeschritteneren Stadium auf. Knochenmarkspunktion ist also äusserst wertvoll, aber es kommen doch Fälle vor, wo man klinisch und hämatologisch nicht entscheiden kann, ob eine Leukämie vorliegt. Der weitere Verlauf muss hier eventuell die Diagnose ergeben.

Die *Behandlung* ist in diesen Fällen indes dieselbe: wiederholte Bluttransfusionen und andere symptomatische Behandlung, die den Allgemeinzustand bessert, können dem Patienten über der ersten akuten Schub hinweghelfen.

Zusammenfassung.

Ein Fall von genereller Knochenmarksinsuffizienz, Panhämocytophthase (hochgradige Anämie und Leukopenie mit starker Granulozytopenie sowie Thrombopenie mit hämor-

rhagischer Diathese) bei einem 2-jährigen Mädchen, das sich nach Bluttransfusionen usw. rasch besserte. Gleichzeitig mit einer vollständigen Remission sämtlicher Blutelemente entwickelte sich eine akute Myeloblastenleukämie mit hauptsächlich Mikromyeloblasten. Exitus nach einem Verlauf von ca. 2 1/2 Monaten.

Aus der pädiatrischen Literatur werden 10 gleichartige Fälle referiert.

Die Pathogenese von akuter Leukämie und Panhämocytophthie sowie ihr Zusammenhang miteinander wird erörtert. Vermutlich handelt es sich nur um verschiedene Phasen derselben Krankheit, welche primär die normale Reifung der Myeloblasten hemmt.

Es wird hervorgehoben, dass eine „aplastische Knochenmarksinsuffizienz“, eine Hämocytophthie in irgendeiner Form oder meist eine Panhämocytophthie in der Regel der deutlichen Manifestation einer akuten Myeloblastenleukämie vorgeht.

Literatur.

- BICKEL, L., 1929: Wien. klin. Wchnschr., 42: S. 1186. — BORCHARDT, L., 1930: Med. Klin., 26: S. 341. — BROGSITTER und V. KRESS, 1930: Virchows Arch. f. path. Anat., 276: S. 768. — BÜNGELER, W., 1932: Klin. Wchnschr.: S. 1982. — COLARIZI, A., 1935: zit. von PENATI, F.: Minerva med., 28: S. 1937. — COOKE, J. V., 1938: in BRENNEMANN: Practice of Pediatrics, 1938. — EDERLE, W. und G. ESCHÉ, 1934: Folia haemat., 52: S. 179. — GERLACH, W., 1932: Münch. med. Wchnschr.: S. 1101. — GIULI, G. di, 1938: Riv. di clin. med., 39: S. 26. — GLANZMANN, E., 1942: Schweiz. med. Wchnschr., 17: S. 465, 485. — GUNEWARDENE, T. H., 1920: Brit. J. Child. Dis., 17: S. 9. — HELLMAN, T., 1935: Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Med., 47: S. 164. — HENNING, N., 1936: Deutsches Arch. f. klin. Med., 178: S. 538. — HENSCHEN, C. und A. JEZLER, 1935: Ztschr. f. klin. Med., 128: S. 343. — HOFF, F., 1935: Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Med., 47: S. 234. — KLIMA, R. und H. SEYFRIED, 1937: Med. Klin., 33: S. 400. — KOEHLER, 1927: Deutsches Arch. f. klin. Med., 155: S. 155. — LIGNAC, G. O. E., 1933: Klin. Wchnschr., 12: S. 109. — MICHELI, F. und

- F. PENATI, 1933: *Gior. d. r. Accad. di med. di Torino*, 96: S. 101. — MOESCHLIN, S. und K. ROHR, 1939: *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, 57: S. 723. MÜLLER, P. und G. SPRÖHNLE, 1929: *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 164: S. 298. — OWRE, A., 1925: *Acta paediat.*, 4: S. 401. — PAROULEK, 1927: *Arch. d. mal. du coeur*, 20: S. 648. — SCHAEFER, R., 1926: *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 151: S. 191. — SCHIRLITZ, 1930: *Arch. f. Kinderh.*, 90: S. 51. — SCHULTEN, H., 1939: *Lehrbuch der klinischen Hämatologie*, Berlin. — SEGERDAHL, E., 1934: *Folia haemat.*, 52: S. 68. — STODTMEISTER, R., 1940: *Klin. Wchnschr.*, 19: S. 1029. — STODTMEISTER, R. und P. BÜCHMANN, 1941: *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, 60: S. 367. — SZONELL, W., 1940: *Klin. Wchnschr.*, 19: S. 1137. — ULLEICH, O., 1932: *Ztschr. f. Kinderh.*, 53: S. 487. — VOIT, K. und G. LANDES, 1938: *Klin. Wchnschr.*, 17: S. 885. — WILLI, H., 1936: *Die Leukosen im Kindesalter*, Berlin. — WOLFF, 1931: *Folia haemat.*, 44: S. 38.

Beitrag zur pathologischen Anatomie der Arachnodaktylie.

Mit Bericht über einen eigenen Fall.

Von

C. G. BERGSTRAND.

Die Arachnodaktylie ist eine verhältnismässig seltene Erkrankung, welche im Jahre 1896 von MARFAN zum ersten Male unter der Bezeichnung »Dolichosténomélie« beschrieben worden war. Im späteren Schrifttum findet man die Affektion unter einer ganzen Reihe verschiedener Namen, wie Akromakrie, Dystrophia mesodermalis congenita Typ MARFAN, MARFANSches Syndrom u. a. m. Die Bezeichnung »Arachnodaktylie« wurde 1902 von ACHARD eingeführt und scheint sich wenigstens im deutschen und angelsächsischen Schrifttum durchgesetzt zu haben, obgleich der Name »Dolichosténomélie« Prioritätsrecht besitzt und die Erkrankung besser kennzeichnet.

Die Affektion ist zwar selten, aber vielleicht doch etwas häufiger, als man früher anzunehmen geneigt war. Nach WEWE waren 1931 rund 60 Fälle veröffentlicht, und MARFAN gibt in einer Übersicht über die Erkrankung 1938 an, dass fast 150 Fälle bekannt seien. In den letzten Jahren sind weitere Fälle hinzugekommen, und zur Zeit dürfte das einschlägige Schrifttum zwischen 150 und 200 Fälle enthalten. Nachdem festgestellt worden war, dass die Arachnodaktylie sehr oft mit Augenanomalien, namentlich mit Linsenluxationen, einhergeht, hat die Erkrankung seitens der Augenärzte Beachtung gefunden. Eine auffallend grosse Anzahl Fälle sind auch von Ophthalmologen veröffentlicht worden; so konnte z. B.

WEWE 1931 nicht weniger als 23 Fälle zusammenstellen. Mehrere Autoren haben auf das Vorkommen von sog. *Formes frustes* aufmerksam gemacht, und die Entdeckung solcher hat auf das Studium der Vererbungsverhältnisse des Leidens befruchtend gewirkt.

Die Erkrankung ist auch in Skandinavien nicht unbeachtet geblieben; die erste diesbezügliche Angabe stammt, soweit Verf. finden konnte, von FLEDELIUS in Dänemark, welcher 1934 in *Det oftalmologiske Selskab* in Kopenhagen zwei typische Fälle vorstellte. Im Jahre 1935 veröffentlichte CHRISTOPHERSEN einen sehr schönen Fall mit enorm entwickelten Fingerveränderungen. In demselben Jahre beschrieb auch LARSEN einen typischen Fall, und über weitere Fälle haben CLAUSEN (1937), EHLERTSEN (1939), HULTMAN (1939), FILSKOV (1941), VON BAHR (1941), DAHLERUP (1942) und FRYKHOLM (1942) berichtet. Es ist vielleicht zu bemerken, dass CLAUSENS Fall in mehreren Beziehungen von dem typischen Symptombild abweicht und womöglich zur Gruppe der *Formes frustes* zu rechnen ist.

Im Vergleich zur Anzahl der veröffentlichten Fälle ist die Zahl der ausgeführten Obduktionen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen über die Erkrankung verhältnismässig klein. Verf. hat im Schrifttum nur 8 Fälle mit vollständiger Obduktion finden können (SALLE 1912, BÖRGER-PFAUNDLER-SCHMINCKE 1915, PIPER und IRVINE-JONES 1926, MORGANTI 1932, WEILL 1932 (zwei Fälle), RANBAR und DENENHOLZ 1939 sowie OLCOTT 1940). Ausserdem haben APERT und BAILLET im Jahre 1931 einen Fall von Pulmonalissklerose bei offenstehendem Ductus Botalli bei einem 13jährigen Mädchen mit langen und schmalen Extremitäten beschrieben. Bei Nachprüfung dieses Falles kam APERT (1938) zu dem Ergebnis, dass derselbe zur Kategorie der *Formes frustes* von Arachnodaktylie zu rechnen sei. LARSEN (1938) hat das Resultat der histologischen Untersuchung eines post mortem exzidierten Muskelstücks mitgeteilt; sonst scheint aber bei dem LARSENschen Fall keine Obduktion ausgeführt worden zu sein.

Die Erkrankung ist kürzlich von u. a. MARFAN (1938), CLÉ-

MENT (1939) und GLANZMANN (1940) ausführlich geschildert worden, weshalb Verf. sich hier mit einer kürzeren Beschreibung des typischen Krankheitsbildes begnügen zu können glaubt. Das charakteristischeste Symptom der Arachnodaktylie ist eine Verlängerung und Verschmälerung des Extremitätenskeletts. Diese Veränderungen sind distal mehr ausgeprägt als proximal. So sind die Metakarpal- bzw. Metatarsalknochen und die Phalangen sowohl absolut als auch relativ sehr hochgradig verlängert. Die Wirbelsäule pflegt nicht verlängert zu sein — sie ist oft infolge von Krümmungen eher verkürzt —, aber die Verlängerung der unteren Extremitäten hat zur Folge, dass die Körpergrösse der Kranken die Norm meistens übersteigt. Der Abstand zwischen den ausgestreckten Händen (*«grande envergure»*) ist grösser als die Länge des Körpers. Es sind nicht nur die Extremitätenknochen verlängert, sondern auch das übrige Skelett ist grazil. Neben diesen typischen Veränderungen am Knochensystem pflegen bei der Arachnodaktylie andere mehr oder minder häufige Skelettanomalien aufzutreten, wie Kalkaneussporn, Thoraxdeformitäten verschiedener Art usw. Etwas Gewöhnliches ist ein ausgesprochener Pes planus sowie Hammerzehen. Die Muskulatur ist hypotonisch und schlecht entwickelt, das Unterhautfett sehr spärlich, und infolgedessen wird der Eindruck der übermässigen Körperlänge noch verstärkt. Die Skoliosen und Kyphosen, welche vorkommen, werden im allgemeinen auch mit der schlechten Entwicklung der Muskulatur erklärt, und die Rückgratsverkrümmungen pflegen sich ebenfalls während der ersten Lebenszeit nicht bemerkbar zu machen. Bänder und Sehnen sind schlaff, gedehnt, was zu einer abnormen Beweglichkeit der Gelenke führt. Die Finger nehmen eine äusserst charakteristische Stellung ein: die Grundphalangen sind dorsalflektiert, die Mittel- und Endphalangen volarflektiert. Oft sind die Finger in dieser Klauenstellung fixiert, was den Namen der Erkrankung (*«pattes d'araignée»*, *«spider fingers»*) erklärt. MARFAN gibt noch an, dass Kontrakturen vom Dupuytrenschen Typ vorkommen. Die Form des Schädels ist in den allermeisten Fällen eine ausgeprägt dolichocephale. Der Gesichtsausdruck der Kranken ist

oft eigentümlich, und im Schrifttum wird darauf hingewiesen, dass die Patienten älter aussehen, als sie es in Wirklichkeit sind. Nach CLÉMENT ist die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale oft verzögert, und die Kranken sollen eine Tendenz zum Infantilismus erkennen lassen.

Allgemeines Aussehen und Habitus der an Arachnodaktylie Leidenden lassen sich zusammenfassend als »eine extreme Variante des leptosomen Typs« (GLANZMANN) charakterisieren.

Die Röntgenuntersuchung des Skeletts ergibt gewöhnlich neben der Verlängerung der Extremitätenknochen eine leichte Osteoporose, Verdünnung der Corticalis und Erweiterung der Markhöhlen an den langen Röhrenknochen. Die Ossifikation ist in der Regel normal und entspricht dem Alter, nach CLÉMENT ist aber ein vorzeitiges Auftreten von Knochenkernen von mehreren Autoren nachgewiesen worden. FRONTALI (1930) hat das Vorkommen eines überzähligen Knochenkerns in den Metakarpalknochen beschrieben, aber dies scheint kein regelmässiger Befund zu sein. Was die Röntgenuntersuchung des Schädels betrifft, so hat sich das grösste Interesse auf die Sella turcica gerichtet; die diesbezüglichen Ergebnisse sind jedoch wechselnd.

Die Arachnodaktylie geht in einer grossen Anzahl von Fällen auch mit Anomalien an den inneren Organen Hand in Hand. Am häufigsten von diesen sind die kongenitalen Herzfehler, welche laut Angabe in fast 30 v. H. vorkommen (BAER in BRENNEMANN'S Practice of Pediatrics). Bei vier von den neun ausgeführten Obduktionen ist auch angegeben, dass das Herz den Sitz von Missbildungen darstellte. Offenstehendes Foramen ovale (SALLE 1912), Septumdefekt (PIPER und IRVINE-JONES 1926), offener Ductus Botalli (MORGANTI 1933, APERT 1938), perforiertes hinteres Mitralsegel (OLCOTT 1940) sind die bisher bei Obduktionen festgestellten Anomalien. Bei dem von SCHMINCKE obduzierten und von BÖRGER (1914) veröffentlichten Fall hatte die rechte Lunge nur zwei Lappen. Bei PIPER und IRVINE-JONES' Fall bestand die linke Lunge aus nur einem Lappen, und bei APERTS Fall war der Mittellappen der rechten Lunge sehr klein und ähnelte mehr einem Vor-

sprung des Oberlappens. MORGANTI beschreibt eine eigentümliche Missbildung der Leber mit einem apfelgrossen Tumor im rechten Lappen, welcher die Zwerchfellkuppel nach oben drückte. Bei SALLES Fall lag ein abnorm langer Darm vor.

Wie oben erwähnt sind Symptome seitens der Augen bei Arachnodaktylie häufig. WEVE gibt an, dass doppelseitige Linsenluxation bzw. -subluxation in $\frac{1}{3}$ sämtlicher Fälle vorkommt. Neben der Linsenluxation, welche am häufigsten ist, gibt es noch eine Reihe anderer Augenveränderungen, wie Iridodonesis, Iriskolobom, hochgradige Myopie, Miosis, Strabismus, Megalocornea, seichte vordere Kammer, Grössenunterschied der Pupillen u. a. m. Bei mehreren Fällen wurden auch blaue Skleren gefunden (ELLIS 1931, EHLERTSEN 1939, GLANZMANN 1940 u. a.), was ein gewisses Interesse besitzt. Blaue Skleren sind nämlich bekanntlich eine bei einer anderen kongenitalen Knochenerkrankung, der Osteogenesis imperfecta oder Fragilitas ossium, oft beobachtete Erscheinung.

Die in geringer Anzahl vorgenommenen pathologisch-anatomischen Untersuchungen an Augen von Arachnodaktyliepatienten haben noch andere Anomalien aufgedeckt. So wies WEVE (1931) Knochenbildung in der Uvea nach, und DENENHOLZ (1939) fand, dass der M. dilatator pupillae bei einem 2 $\frac{1}{2}$ -jährigen Negerknaben fehlte.

Im allgemeinen sind die Kranken geistig normal entwickelt, wenn auch Fälle mit mehr oder weniger ausgesprochenen Intelligenzdefekten vorkommen. Es sei darauf hingewiesen, dass bei kleinen Kindern und jugendlichen Kranken die Störungen im motorischen System bei der Intelligenzprüfung gebührend zu berücksichtigen sind.

Angaben über Laboratoriumsuntersuchungen sind im Schrifttum vergleichsweise dünn gesät, und eine erschöpfende Übersicht über diese Verhältnisse scheint nicht zu existieren. Die routinemässige hämatologische Untersuchung (Hämoglobingehalt, Blutkörperchenzahl, weisses Blutbild) soll im allgemeinen nichts Charakteristisches ergeben. Der Befund bei der Urinuntersuchung ist gewöhnlich ebenfalls normal. Soweit

Serumkalzium und Serumphosphor untersucht worden sind, scheinen die Werte normal gewesen zu sein (CLÉMENT 1939). Interessant ist, dass sich die Stoffwechselbilanz bei mehreren Fällen als gesenkt erwies (FRONTALI 1930, WEVE 1931, HULTMAN 1939). Auch Fälle mit erhöhtem Grundumsatz sind veröffentlicht (BROCK 1927, 1930) und CLÉMENT macht in seiner Übersichtsdarstellung der Erkrankung darauf aufmerksam, dass Anomalien des Körperbaus Fehler in den Berechnungen verursachen können.

Die Arachnodaktylie ist ein angeborenes Leiden, und im allgemeinen sind die Symptome bei der Geburt voll entwickelt. Oft wird ausdrücklich angegeben, dass die langen, schmalen Extremitäten bereits unmittelbar nach der Entbindung aufgefallen waren. Einzelne Symptome, wie die Rückgratsverkrümmung, machen sich allerdings erst später im Leben bemerkbar, und CLÉMENT sagt, dass sich die Erscheinungen am deutlichsten während derjenigen Perioden offenbaren, in welchen das Wachstum am stärksten ist. Das familiäre Auftreten der Affektion ist von mehreren Autoren studiert worden, insbesondere von WEVE (1931), der 23 Fälle aus 6 Familien zusammengestellt hat. VIALLEFONT und TEMPLE haben 1934 dem zugänglichen Schrifttum 13 Familien (die obenerwähnten WEVESchen Fälle sind abgezogen) entnommen, in welchen Fälle von voll entwickelter Arachnodaktylie, *Formes frustes* und lediglich Linsenluxation in einer zwischen 2 und 4 pro Familie wechselnden Anzahl vorgekommen waren. Die Familien waren im allgemeinen durch 2 oder 3 Generationen verfolgt worden. HARRISON und KLAINER (1939) fanden in einer Familie 5 Fälle von Arachnodaktylie. Der familiäre Charakter der Erkrankung dürfte mithin ausser allem Zweifel sein, obwohl zahlreiche sporadische Fälle veröffentlicht sind. Das Vorkommen dieser kann, wie WEVE meint, zum Teil dadurch erklärt werden, dass keine Ermittlungen über die Familienverhältnisse angestellt wurden, und teilweise beruht wohl auch das Auftreten der Streufälle auf Ursachen, welche sich unserer Kenntnis entziehen.

Die Vererbung des Leidens ist nämlich der Gegenstand eifrigen Studiums gewesen, kann aber kaum als restlos geklärt erachtet werden. Man weiss allerdings, dass es sich nicht um eine geschlechtsgebundene Erbllichkeit handelt, und dass männliche und weibliche Individuen in gleichem Umfang betroffen werden. WEVE steht auf dem Standpunkt, die Krankheit werde dominant vererbt, wenn auch die Dominanz in gewissen Fällen für unvollständig zu halten sei. Dieselbe Ansicht vertreten APERT (1938) u. a. Andere Autoren meinen, die Erkrankung habe einen rezessiven Erbgang.

Irgendwelche Rassenunterschiede in bezug auf das Vorkommen der Arachnodaktylie scheinen nicht konstatiert worden zu sein, und die verhältnismässige Seltenheit der Erkrankung erschwert ja auch das Studium dieses Sachverhalts. Die meisten beschriebenen Fälle gehören der weissen Rasse an; dass die Affektion aber auch bei der schwarzen vorkommen kann, zeigt der von RANBAR und DENENHOLZ (1939) veröffentlichte typische Fall von Arachnodaktylie bei einem 2 $\frac{1}{2}$ -jährigen Negerknaben,

Die Prognose der Arachnodaktylie hängt in hohem Grade davon ab, wie stark ausgeprägt die Störungen am Skelett sind, sowie von der Kombination mit sonstigen Missbildungen. Es wird angegeben, dass nach der Pubertät oft eine Besserung eintritt, und die Kranken können mit oder ohne orthopädische Massnahmen arbeitsfähig sein. Andere sind in mehr oder minder hohem Grade Invaliden. Bei Kombinationen mit Anomalien des Herzens ist die Prognose selbstverständlich zum grossen Teil von dem kongenitalen Herzfehler abhängig. Im Schrifttum wird gesagt, dass die Arachnodaktyliepatienten für Infektionen der Luftwege besonders empfänglich seien und oft als Säuglinge oder im Kindesalter Pneumonien oder Kapillarbronchitiden zum Opfer fallen. Das bisher veröffentlichte Obduktionsmaterial erscheint indessen zu klein, um diese Angaben mit Sicherheit bestätigen zu können.

Durch das freundliche Entgegenkommen MAGNUSSONS und WILTONS wurde es Verf. ermöglicht, den vorliegenden Fall

von Arachnodaktylie zu veröffentlichen, wofür Verf. sich hiermit seinen ergebensten Dank auszusprechen gestattet.

Die Patientin, der weibliche Säugling B., wurde am 5. XII. 1941 unter der Diagnose Arachnodaktylie + Debilitas congenita in die pädiatrische Klinik im Krankenhaus Norrtull aufgenommen (J.-Nr. 1091/41).

Die Hereditätsumstände konnten nicht des näheren ermittelt werden, aber nach zur Verfügung stehenden Angaben sind Vater und Mutter gesund. Die Mutter hatte früher zwei Entbindungen durchgemacht. Beide Kinder, ein Knabe und ein Mädchen, leben und sind gesund. Laut Angabe ist kein Fall von Arachnodaktylie in der Familie bekannt; dies konnte indessen nicht durch Untersuchung der Angehörigen der Patientin verifiziert werden.

Die Mutter ist 33 Jahre alt und war während der Schwangerschaft ganz gesund. Die letzten Menses hatten am 29. III. 1941 eingesetzt, und der Partus war auf die letzten Dezembertage berechnet worden. Die Entbindung erfolgte am 18. XI. 1941 in der Allgemeinen Entbindungsanstalt, d. i. ungefähr 7 Wochen zu früh. Das Kind wurde in Steisslage geboren und unverzüglich auf die Abteilung für debile Kinder verlegt. Geburtsgewicht 1320 g, Länge 40 cm. Schon bei der Geburt fielen die charakteristischen Extremitätenveränderungen auf.

Am 5. XII. wurden Husten und andere Anzeichen einer Infektion konstatiert, weshalb das Kind in das Krankenhaus Norrtull verlegt wurde.

Infolge des schlechten Zustands der Patientin liess sich eine gründlichere Untersuchung als die allgemein gebräuchliche nicht durchführen. Aus dem *Status*: Gewicht bei der Aufnahme 1250 g; Länge 42 cm; Kopfumfang 28,5 cm; Brustumfang 23,5 cm; Sitzhöhe 26,5 cm. Allgemeinzustand schlecht, Atmung beschleunigt, leicht stöhnend, häufiger, lockerer Husten. Kein sicheres Nasenflügelatmen. Hautfarbe blass. Wasserverlust, Turgor stark herabgesetzt.

Extremitäten sehr lang, namentlich Unterarme, Unterschenkel, Hände und Füsse. Hochgradig verlängerte, schmale Finger. Zehen nicht so auffallend lang. Trichterbrust. Form des Schädels normal? Grosse Fontanelle für 1 Fingerbeere offen.

Rachen blass. Über den Lungen spärlich feine Rasselgeräusche an den Basen, insbesondere beim tiefen Atmen und Husten. Herztöne rein, Rhythmus regelmässig. Bauch weich, nirgends pathologische Resistenzen palpabel. Nabelschnurrest nicht abgestossen.

Laboratoriumsuntersuchungen: Mikrosenkungsreaktion 8 mm. Hämoglobin 110 %. Weisse Blutkörperchen 39 000 (stabkernige Leukozyten 8 %, segmentkernige 18 %, eosinophile 4 %, Lymphozyten 67 %, Monozyten 3 %). Urin: Alb. Spur. +, Sacch. —. Im Sediment 3—5 weisse Blutkörperchen pro Gesichtsfeld.

6.XII. Röntgenuntersuchung: kleines Skelett mit langen, grazilen Extremitäten. Keine pathologische Strukturzeichnung. Am Ort der linken Lunge massive Verschattung. Rechte Lunge normal lufthaltig.

Die Patientin wurde mit Sauerstoffinhalation, Stimulantien und Sulfathiazol behandelt und erhielt subkutane Injektionen von Ringscher Lösung. Am 7.XII. Untertemperatur, und bei der Sondenfütterung am Abend bekam das Kind einen Zyanoseanfall und kam binnen einiger Minuten ad exitum.

Am 9.XII. wurde die *Obduktion* vorgenommen. Die äussere Besichtigung der Leiche ergab einen debilen Körperbau mit reduziertem Fettgewebe sowie Lanugobehaarung und andere Zeichen vorzeitiger Geburt. Ferner wurde die charakteristische Veränderung des Extremitätenskeletts konstatiert.

Das Perikard war überall glatt und glänzend. Das Herz wog 10 g. In der linken Kammer wurden Blutgerinnsel gefunden. Endokard überall glatt, glänzend. Klappen und Ostien o. B. Missbildungen nicht nachweisbar.

Die linke Lunge bestand aus einem einzigen Lappen. Parenchym von fester Konsistenz, zum grössten Teil vollständig pneumonisch umgewandelt. Auf Druck entleerte sich reichlich Schleim aus den Bronchen. Im oberen Teil der Lunge drei pfefferkorngrosse, mit Schleim gefüllte Hohlräume. In der zentralen Partie der Lunge stiess man auf einen kavernenähnlichen, reichlich haselnussgrossen, von einer dünnen bindegewebigen Kapsel umgebenen Einschmelzungsherd. Verlauf und Lagebeziehung zu den Gefässen bei den gröberen Bronchen o. B. Die rechte Lunge wies keinerlei Missbildung auf. Vereinzelte erbsengrosse pneumonische Herde wurden gefunden, aber sonst war das Parenchym lufthaltig. Die Trachea enthielt Schleim. Am rechten Hilus eine Reihe von erbsengrossen Lymphdrüsen.

Peritoneum glatt und spiegelnd. Die Milz wog 5 g. Konsistenz fest, Schnittfläche von normalem Aussehen. Die Nieren wogen zusammen 17 g. Die Oberfläche liess fetale Lappung erkennen, aber sonst waren keine Besonderheiten wahrzunehmen. Nebennieren von gewöhnlicher Form und dem Alter entsprechender Grösse. Der Magen enthielt geronnene Milch und ziemlich reichlich Schleim, war aber sonst o. B. Die Därme zeigten einen hell-

gelben Farbton ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen. Länge wie gewöhnlich. Die Leber wog 85 g; normale Zeichnung; keine Missbildungen. Pankreas von gewöhnlicher Grösse und Konsistenz.

Vagina, Uterus, Tuben und Ovarien von gewöhnlichem Aussehen.

Halsorgane ohne wesentliche Besonderheiten. Thymus und Thyreoidea von gewöhnlicher Grösse und Form. Beischiiddrüsen nicht untersucht.

Zentralnervensystem bei makroskopischer Untersuchung o. B. Die Hypophyse wog (in fixiertem Zustand) 70 mg und war von gewöhnlichem Aussehen. Bei Messung der Sella turcica ergaben sich folgende Masse: sagittaler Durchmesser 9 mm, frontaler Durchmesser 4 mm, Tiefe 2,5 mm. Sonst in bezug auf Form oder Aussehen des Türkensattels keinerlei Besonderheiten. An der Wirbelsäule bei makroskopischer Betrachtung keine Abnormalitäten. Keine Spina bifida. Aussehen der Schädelbasis wie gewöhnlich.

Die *pathologisch-anatomisch Diagnose*: Debilitas congenita + Missbildung des Extremitätenskeletts (Arachnodaktylie) + Bronchopneumoniae pulmonum amborum wurde gestellt.

Die mikroskopische Untersuchung wurde teilweise von recht ausgesprochenen Leichenveränderungen erschwert. In bezug auf Nebennieren und Bauchspeicheldrüse konnte nur konstatiert werden, dass irgendwelche gröberen anatomischen Veränderungen nicht vorlagen.

Die Thymus wies das in diesem Alter gewöhnliche Bild auf, mit spärlich entwickeltem interlobulärem Bindegewebe, breiter Rinde und reichlich typischen Hassalschen Körperchen. Die Thyreoidea bestand aus verschieden grossen, mit einem kubischen Epithel ausgekleideten und ein äusserst schlecht entwickeltes Kolloid enthaltenden Follikeln. Bei der Untersuchung der Hypophyse wurden eosinophile Zellen in auffallend grosser Anzahl gefunden. Die basophilen Zellen waren ziemlich spärlich entwickelt, sonst waren aber keinerlei Besonderheiten festzustellen. Die Eierstöcke hatten das dem Alter entsprechende Aussehen mit Primordialfollikeln und Graafschen Follikeln.

Leber, Milz und Nieren im wesentlichen o. B. Die mikroskopische Untersuchung der linken Lunge bestätigte die makroskopische Diagnose, aber sonst liessen sich keine pathologischen Verhältnisse konstatieren.

Vom Gehirn und Rückenmark wurden mikroskopisch nur eine

kleinere Anzahl Schnitte untersucht. Irgendwelche Abnormitäten waren nicht nachweisbar. Eine ganze Anzahl Skeletteile (in erster Linie das Hand- und Fusskelett) wurden einer eingehenden histologischen Untersuchung unterworfen und mit Material von normalen Feten in demselben Alter verglichen, ohne dass sich irgend etwas Pathologisches nachweisen liess. Eine Reihe von Schnitten aus der Muskulatur sowie dem Bindegewebsapparat der Hand und des Fusses wurden ebenfalls mit negativem Ergebnis untersucht.

Die Augen wurden in situ fixiert und nach Gefrieren gespalten, um eine Lageveränderung der Linse zu verhüten. Die Lage der Linse erschien bei den beiden Augen normal. Fasern der Zonula ciliaris waren nicht sichtbar, was wahrscheinlich auf postmortalen Veränderungen beruhte. Der Sphincter pupillae war gut entwickelt, dagegen war weder im linken noch im rechten Auge ein M. dilatator pupillae zu finden. Sonst zeigten die Augen keinerlei pathologische Verhältnisse. Die Rückbildung der Pupillarmembran war vollständig.

In grossen Zügen ist also die Krankengeschichte folgende: Die Patientin war ein 19 Tage altes, erheblich zu früh geborenes Kind, in dessen Familie laut Angabe früher kein Fall von Arachnodaktylie vorgekommen war. Das Kind wies bereits bei der Geburt die für Arachnodaktylie charakteristischen langen, schmalen und grazilen Extremitäten mit typischen Fingern und Zehen auf. Einer Infektion der Luftwege halber wurde die Patientin in die Kinderklinik verlegt und kam dort an Bronchopneumonie ad exitum. Bei der Obduktion wurde konstatiert, dass die linke Lunge nur aus einem Lappen bestand, sowie dass der M. dilatator pupillae in beiden Augen fehlte. Sonst waren keine Missbildungen nachzuweisen, und die mikroskopische Untersuchung des Knochensystems, Bindegewebsapparats, der Muskulatur sowie der endokrinen Organe ergab im grossen ganzen gewöhnliche Verhältnisse.

Erörterung.

Verfs. Fall von Arachnodaktylie gehört zu den jüngsten veröffentlichten; da aber, wie oben erwähnt, die charakteristischen Extremitätenveränderungen schon bei der Geburt deut-

lich sind, bereitet die Diagnose in diesem frühen Alter keine besonderen Schwierigkeiten und dürfte bei dem vorliegenden Falle als ganz sicher zu erachten sein. Die klinische Untersuchung brachte keine dem Alter speziell eigentümliche Symptome oder irgendwelche Abweichungen von bereits bekannten Befunden zutage.

Beachtenswert ist, dass sowohl die vorausgehenden als auch die von Verf. ausgeführte pathologisch-anatomische Untersuchung relativ wenig positive Befunde ergeben haben. Bis auf gewisse Missbildungen der inneren Organe hat die pathologische Anatomie einen sehr geringen Beitrag zum Bilde der Arachnodaktylie geliefert. Merkwürdigerweise ist, soweit Verf. finden konnte, der Bindegewebsapparat der Hände und Füße zuvor nicht histologisch untersucht worden. Irgendwelche Veränderungen desselben hat Verf. indessen nicht feststellen können. MARFAN hat das Vorkommen von Kontrakturen des Dupuytrenschen Typs bei Arachnodaktylie angegeben, und es wäre daher vielleicht von einem gewissen Interesse, zu untersuchen, inwieweit diese histologisch mit der gewöhnlichen Dupuytrenschen Kontraktur übereinstimmen (bei Verfs. Fall lagen keine Kontrakturen vor).

LARSEN (1935) hat bei histologischer Untersuchung eines Muskelstücks von einem Arachnodaktyliepatienten laut Angabe normale Verhältnisse gefunden, nur waren die einzelnen Faserbündel etwas dünner als gewöhnlich. Verf. konnte keine sicheren pathologischen Veränderungen in Muskulatur aus verschiedenen Teilen des Körpers entdecken, und andere diesbezügliche Untersuchungen scheinen zur Zeit nicht vorzuliegen, weshalb weitere Studien dieses Sachverhalts wohl ein gewisses Interesse besitzen. Das Knochensystem wurde früher von SCHMINCKE (BÖRGER 1914) sowie von RANBAR und DENENHOLZ (1939) untersucht, ohne dass sich irgendwelche pathologischen Verhältnisse nachweisen liessen.

Histologische Veränderungen im Bindegewebsapparat, dem Knochensystem und der Muskulatur, welche die abnorme Länge der Extremitäten, die charakteristischen Kontrakturen an den Händen und die schlechte Entwicklung der Muskula-

tur erklären könnten, sind also bisher nicht nachgewiesen worden.

Für das Zustandekommen der Kontrakturen gibt es verschiedene Erklärungen. MARFAN nahm an, sie würden dadurch verursacht, dass die Knochen rascher wachsen als der Bindegewebsapparat. FRONTALIS Ansicht nach soll die Ursache in dem Auftreten überzähliger Knochenkerne in den Metakarpalknochen liegen, ein Umstand, welcher jedoch nicht die Regel zu sein scheint. GLANZMANN wollte die Entstehung der Kontrakturen mit der Annahme erklären, dass die Hypotonie im Streckapparat mehr ausgesprochen ist.

Wie oben erwähnt wurde, fand man bei dem vorliegenden Fall in der Hypophyse eine bemerkenswert grosse Anzahl von eosinophilen Zellen, und das Aussehen schien von dem abzuweichen, welches man bei normalen Hypophysen Erwachsener gewöhnlich vor sich hat. Leider hatte Verf. nicht Gelegenheit, ein Vergleichsmaterial von Feten oder vorzeitig geborenen Kindern desselben Alters zu studieren, und ein Versuch, die prozentuale Anzahl der verschiedenen Zellen zu berechnen, wurde nicht gemacht. Es hat auch den Anschein, als seien verhältnismässig wenig quantitative Untersuchungen über das Zellbild in der fetalen Hypophyse angestellt worden. HALPERN (1938) gibt an, dass bei weiblichen Feten mit einer Länge von weniger als 55 cm die chromophoben Zellen 58,1 %, die azidophilen 26,6 % und die basophilen 17,5 % betragen. Beim Vergleich mit Zahlen von Untersuchungen, welche mit derselben Methode an Hypophysen Erwachsener ausgeführt worden waren, zeigt es sich, dass die azidophilen Zellen bei Feten weniger zahlreich sind als bei Erwachsenen. Aus den Untersuchungen von HALPERN scheint allerdings hervorzugehen, dass die Anzahl der azidophilen und basophilen Zellen individuell (bei Feten) sehr stark schwankt. Die HALPERNSCHE Anschauung steht auch nicht in vollem Einklang mit den Ergebnissen älterer Untersuchungen. Verf. glaubte daher nicht konstatieren zu können, dass es sich bei dem vorliegenden Fall um einen pathologischen Befund im Vorderlappen der Hypophyse handelt

Die Arachnodaktylie ist eine angeborene und vererbte Erkrankung, wenn auch der Erbgang noch ungelöste Probleme bietet, und dürfte wohl als eine Konstitutionsanomalie aufzufassen sein, welche oft mit Missbildungen verschiedener Art einhergeht.

Eine grosse Anzahl Theorien über Ätiologie und Pathogenese der Krankheit sind, oft im Anschluss an Einzelbeobachtungen, aufgestellt worden. Im folgenden werden nur die wichtigsten und am meisten erörterten von diesen Theorien des näheren besprochen werden.

Viele Autoren, unter diesen mehrere, welche die Erkrankung vor kurzem studiert haben, beschränken sich darauf, zu konstatieren, dass die Ursache der Arachnodaktylie in einer Störung in den Genen zu suchen sei. Mehrere Forscher (APERT, GLANZMANN, WAHL und SCHACHTER u. a.) halten für wahrscheinlich, dass die Affektion als eine Mutation entsteht. GLANZMANN steht auf dem Standpunkt, diese krankhafte Anlage könnte dann an andere krankhafte Gene gekoppelt und durch »crossing over« oder andere Vorgänge wieder frei gemacht werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Arachnodaktylie bei mehreren Fällen mit blauen Skleren und auch mit Osteogenesis imperfecta kombiniert war (ELLIS 1931, SEMAH 1938, BOUDET u. MITARB. 1939). Bei diesen Fällen ging also die Arachnodaktylie mit einer anderen, als völlig selbständig aufgefassten kongenitalen Erkrankung oder mit einem bei diesem Leiden oft vorkommenden Symptom Hand in Hand.

Die lange Reihe von Missbildungen, zu welchen die Arachnodaktylie gehört, wollte WEVE (1931) auf eine Störung im Mesoderm, eine angeborene mesodermale Dystrophie, zurückführen. Zu ähnlichen Gedankengängen war früher BROCK (1927 und 1929) gekommen. WEVE geht davon aus, dass die bei Arachnodaktylie vorkommenden Anomalien Organe oder Organsysteme betreffen, welche vom Mesoderm abstammen. Es ist auch zweifelsohne richtig, dass es die Störungen im Skelett, dem Bindegewebsapparat, der Muskulatur und dem Gefässystem (Herz) sind, welcher der Erkrankung vor allem

ihre Gepräge verleihen. WEVE will auch die Linsenluxation mit der allgemeinen mesodermalen Minderwertigkeit erklären und hält für möglich, dass die Luxation auf einer ungenügenden Ernährung im Laufe der Linsenentwicklung beruhen kann. Irgendwelche anatomischen Untersuchungen über den Mechanismus der Linsenluxation bei Arachnodaktylie scheinen indessen nicht ausgeführt worden zu sein, weshalb sich über die WEVESCHE Erklärung streiten lassen dürfte.

Noch schwerer erscheint es, das Fehlen des *M. dilatator pupillae* zu erklären, wenn man von der Theorie einer mesodermalen Dystrophie ausgeht. Dieser Muskel wird im siebenten Embryonalmonat angelegt und allgemein für epithelialen Ursprungs gehalten.

Bei den pathologisch-anatomischen Untersuchungen sind ferner eine Reihe von Missbildungen in Organen entdeckt worden, welche ebenfalls nicht vom Mesoderm abstammen. OLCOTT (1940) hat eine Atrophie der Stirnlappen bei einem 16-jährigen Mädchen beschrieben, und WEILL (1932) fand eine Verwachsung zwischen denselben bei einem 47-jährigen Manne. Bei dem von MORGANTI obduzierten Fall war die Leber der Sitz einer eigenartigen Missbildung, und bei SALLES Fall war der Darm abnorm lang. Die Missbildungen der Lungen besitzen offenbar in diesem Zusammenhang ein gewisses Interesse, einmal weil solche bei 4 von den 10 bekannten Obduktionsfällen nachgewiesen wurden (BÖRGER, PIPER und IRVINE-JONES, APERT und BAILLET, VERF.), sodann der Entwicklung der Lungen wegen. Die Anlagen der Atmungsorgane sind sowohl ento- wie mesodermalen Ursprungs. Die am meisten kaudale, sich aus dem Verdauungsschlauch ab schnürende Partie des Respirationsrohrs »sendet schon Ende der dritten Embryonalwoche nach beiden Seiten divertikel-ähnliche Hohlsprossen aus, welche stark divergierend in je eine mesodermale Lungenanlage herabwachsen« (BROMAN). Bei ungefähr 8 mm langen Embryonen begegnet man bereits der endgültigen Einteilung in drei rechte und zwei linke Lappen. Man ist der Ansicht, die Lungenlappen entstehen dadurch, dass »die andrängenden Epithelsprossen die Oberfläche vor-

wölben, sobald sie eine gewisse Grösse erreicht haben. Die zwischenliegenden Mesodermpartien bleiben in der Tiefe und markieren sich als immer tiefer werdende Furchen« (BROMAN). Im Hinblick auf die beschriebene Entwicklung scheint es am nächsten zu liegen, die Veränderung der Anzahl der Lungenlappen als eine entodermale Störung zu betrachten. BROMAN gibt auch an, dass die Ursache dieser Anomalien letzten Endes in einer abnormen Verzweigung des entodermalen Bronchialbaums zu suchen sei.

Die geringe Zahl der Obduktionen gestattet selbstverständlich keine sicheren Schlussfolgerungen über das Vorkommen von Lungenanomalien bei Arachnodaktylie, aber es ist möglich, dass diese ein verhältnismässig häufiges Symptom darstellen. Mögen nun die Lungenanomalien häufig sein oder nicht, jedenfalls dürften die pathologisch-anatomischen Befunde gegen die Theorie einer mesodermalen Dystrophie als Ursache der Arachnodaktylie sprechen. Bei jedem Falle machen die Ergebnisse der Obduktion ersichtlich, dass Anomalien in anderen als den aus mesodermalen Anlagen entstehenden Organen vorkommen. Will man daher an der Theorie einer mesodermalen Dystrophie festhalten, so wird man zu der Annahme gezwungen, dass es sich um zufällige Kombinationen mit auf Störungen in anderen Keimblättern beruhenden Missbildungen handelt. Es erscheint da näherliegend, wie GLANZMANN u. a. eine einheitliche Ursache in einer Störung in den Chromosomen zu suchen.

Viele Autoren waren geneigt, namentlich ehe das hereditäre und familiäre Auftreten der Arachnodaktylie bekannt war, aber auch später, einer endokrinen Störung die Schuld an der Erkrankung zu geben. Natürlich wurde hier die Hypophyse in erster Linie in Betracht gezogen. Schon SALLE (1912) hatte an die Möglichkeit gedacht, dass es sich um einen mit der Akromegalie verwandten Riesenwuchs handeln könnte. Als Belege hierfür wurden Vergrösserung des Türkensattels und reichliches Vorkommen eosinophiler Zellen im Vorderlappen der Hypophyse angeführt. Irgendwelche eingehenderen Berechnungen des Zellbildes scheinen indessen

nicht vorgenommen worden zu sein, weshalb sich nicht mit Bestimmtheit sagen lässt, ob wirklich ein pathologisches Verhältnis vorgelegen hatte. Die Beobachtung ist auch nicht von anderen Autoren bestätigt worden. Die Grösse der Sella turcica kann anscheinend auch normalerweise innerhalb recht weiter Grenzen schwanken, und deshalb kann man eine Vergrösserung des Türkensattels nicht ohne weiteres als Beleg für die Theorie einer endokrinen Störung anerkennen. Auch BÖRGER (1914) vertritt den Standpunkt, es handle sich um einen angeborenen pathologischen Riesenwuchs, und sieht die Ursache desselben in einer frühen (intrauterinen) Insuffizienz des endokrinen Systems. Der Theorie einer endokrinen Genese schliessen sich nach CLÉMENT, BRISSAUD, KALLIUS, MONIZ und PENTAGNA an. Dagegen nimmt KOLLMAN bestimmt von dieser Theorie Abstand, was vielleicht zu erwähnen ist, da die Ansicht dieses Forschers in einer Reihe von Arbeiten falsch dargestellt worden ist. Im Jahre 1937 hat sich FRANCOIS energisch für die Lehre von der hypophysären Genese der Arachnodaktylie eingesetzt, wobei er sich u. a. darauf stützt, dass die Erkrankung nicht selten mit schlechter Entwicklung der Genitalien einhergeht, sowie auf die von mehreren Autoren nachgewiesenen Veränderungen des Grundumsatzes. Einen pathologisch-anatomischen Beleg für seine Theorie meint FRANCOIS in einer Verkleinerung der Schilddrüse zu finden, welche bei einer von WEILL (1932) vorgenommenen Obduktion festgestellt worden war.

Gegen die Theorie einer Störung des endokrinen Systems lassen sich sehr schwerwiegende Einwände erheben. Erstens erscheint es, wie auch mehrere Autoren behaupten, am natürlichsten, dass eine während des Embryonallebens entstehende endokrine Störung von der Mutter kompensiert wird. Ferner können, wenigstens bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse über die endokrinen Organe und die Funktionen derselben, die zahlreichen Missbildungen des Auges und innerer Organe nicht mittels dieser Theorie erklärt werden. Die innersekretorischen Erkrankungen sind ja auch nicht in höherem Grade als andere Krankheiten mit Missbildungen kombiniert.

Bei den meisten veröffentlichten pathologisch-anatomischen Untersuchungen sind die endokrinen Organe berücksichtigt worden, ohne dass man irgendwelche sicheren Veränderungen beobachtet hätte, welche einen Beleg für die endokrine Genese der Arachnodaktylie darstellen könnten. Dieser Sachverhalt schliesst eine innersekretorische Störung selbstverständlich nicht aus, da man sich denken kann, dass eine solche vorliegt, ohne dass sich anatomische Veränderungen nachweisen lassen. Auch die wenigen klinischen Untersuchungen (FRONTALI 1930) über das Verhalten der endokrinen Organe sprechen indessen gegen eine endokrine Störung. Der Grundumsatz ist zwar oft verändert, aber die Resultate der Untersuchungen schwanken beträchtlich zwischen niedrigen und erhöhten Werten.

ORMOND (1930), der schon vor WEVE darauf hingewiesen hatte, dass namentlich die aus mesodermalen Anlagen entstehenden Organe bei Arachnodaktylie verändert sind, stellt sich die Erkrankung als »the result of endocrine influence affecting the growth of certain mesoblastic structures« vor. FISCHBACH (1937) erwähnt auch die Möglichkeit, die endokrine Theorie mit der Hypothese einer mesodermalen Dystrophie zu verknüpfen.

Neben den vorstehend besprochenen Theorien sind noch mehrere andere Erklärungen für die Entstehung der Arachnodaktylie lanciert worden, ohne jedoch grösseren Anklang zu finden. Man hat sich gedacht, dass die Erkrankung eine Form von infantiler Muskeldystrophie wäre oder in Beziehung zur Amyotonia congenita Oppenheim stünde. Das Leiden wurde als eine der Syringomyelie nahestehende hereditäre neurologische Erkrankung oder als auf einer Krankheit der Mutter während der Schwangerschaft usw. beruhend aufgefasst. Man kann kurz sagen, dass weder klinische noch pathologisch-anatomische Untersuchungen irgendwelche Anhaltspunkte für diese Theorien geliefert haben, welche auf vereinzelt oder relativ wenigen Beobachtungen zu fassen scheinen.

Unter dem Gesichtspunkt der Ätiologie mag es vielleicht nicht ganz befriedigend erscheinen, wenn die Frage der Ur-

sache der Arachnodaktylie kurzerhand mit einem Hinweis auf eine Störung in den Chromosomen, eine Genschädigung, erledigt wird. Hiermit ist auch nichts über die Pathogenese der Erkrankung gesagt, aber zur Zeit scheint man mit den zu Gebot stehenden klinischen und pathologisch-anatomischen Verfahren nicht viel weiter kommen zu können. Es erscheint jedenfalls am sichersten, die Pathogenese der Arachnodaktylie, wie die mehrerer anderer kongenitaler Erkrankungen, als unbekannt zu betrachten.

Zusammenfassung.

Verf. berichtet in Kürze über die Symptomatologie der Arachnodaktylie und beschreibt einen eigenen Fall bei einem 19 Tage alten, vorzeitig geborenen Mädchen. Der Fall gehört zu den jüngsten im Schrifttum veröffentlichten. Verf. teilt ferner das Ergebnis der vorgenommenen Obduktion mit. Bei dieser wurde konstatiert, dass die linke Lunge nur aus einem Lappen bestand, sowie dass der M. dilatator pupillae in beiden Regenbogenhäuten fehlte. Muskulatur, Bindegewebsapparat und Knochensystem wurden mit negativem Resultat untersucht. Auch an den endokrinen Organen liessen sich keine sicheren pathologischen Veränderungen feststellen. Verf. geht dann auf die im Schrifttum am meisten erörterten Theorien über Entstehung und Pathogenese der Arachnodaktylie ein und konstatiert, dass die pathologisch-anatomischen Untersuchungen keine sicheren Belege dafür liefern, dass es sich um eine mesodermale Dystrophie oder um eine endokrine Störung handle. Verf. schliesst sich der von APERT, GLANZMANN u. a. aufgestellten Theorie an, nach der als Ursache der Arachnodaktylie eine Störung in den Chromosomen angenommen wird.

Schrifttum.

- APERT, E. u. BAILLET, P. C.: Bull. et mém. soc. méd. de Paris 47: 690: 1931.
 — APERT, E.: Nourrisson 26: 1: 1938. — VON BAHR, G.: Nord. Med. 10: 2020: 1941. — BAER, R. W.: Brennenman, Practice of Pediatrics Bd. 14, Kap. 26. — BOUDET, G., BALMÉS, J. u. BARNAY, J.: Bull. Soc. pédiat. de Paris 37: 188: 1939. — BROCK, J.: Ztschr. f. Kinderh. 47: 702: 1929. — BROMAN, I.: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden 1911. — BÖRGER, F.: Ztschr. f. Kinderh. 12: 161: 1915. — CHRISTOPHERSEN, T.: Norsk mag. f. lægevidensk. 96: 85: 1935. — CLAUSEN, V.: Ugesk. f. læger 99: 110: 1937. — CLÉMENT, R.: Presse méd. 47: 527: 1939. — EHLERTSEN, C. F.: Nord. Med. 3: 2323: 1939. — ELLIS, R. W. B.: Arch. Dis. Childhood 15: 267: 1940. — FILSKOV, A.: Ugesk. f. læger 103: 459: 1941. — FLEDELIUS, M.: Hospitalstid. 78: 32: 1935. — FRANCOIS, J.: Bull. et mém. Soc. franc. d'opht. 48: 157: 1935. — FRONTALI: Nourrisson 18: 195: 1930. — FRYKHOLM, K. O.: Nord. Med. 15: 2025: 1942. — FISCHBACH, H.: Ztschr. f. Kinderh. 58: 630: 1937. — GLANZMANN, E.: Monatsschr. f. Kinderh. 85: 5: 1940. — HARRISON, J. u. KLAINER, M. J.: New England J. Med. 220: 621: 1939. — HALPERN, S. R.: Endocrinology 22: 173: 1938. — HULTMAN, S. T.: Nord. Med. 1: 609: 1939. — KOLLMAN, A.: Arch. f. Kinderh. 97: 206: 1932. — LARSEN, E. J.: Acta psychiat. et neurol. 10: 333: 1935. — MARFAN, A. B.: Arch. d'opht. 2: 881: 1938. — MORGANTI, F.: Policlinico Infantile 1—2: 589: 1933/34. — OLCOTT, CH. T.: Am. J. Dis. Child. 60: 660: 1940. — ORMOND, A. W.: Guy's Hosp. Rep. 80: 68: 1930. — PIPER, R. K. u. IRVINE-JONES, E.: Am. J. Dis. Child. 31: 832: 1926. — RANBAR, A. C. u. DENENHOLZ, E. J.: J. Pediat. 15: 844: 1939. — SALLE, V.: Jahrb. f. Kinderh. 75: 540: 1912. — SCHMINCKE, Ztschr. f. Kinderh. 8: 235: 1914. — SEMAH: zit. n. Ellis: Arch. Dis. Childhood 15: 267: 1940. — VIALLEFONT u. TEMPLE: Arch. d'opht. 51: 536: 1934. — WAHL, M. u. SCHACHTER, M.: Arch. de méd. d. enf. 43: 37: 1940. — WEILL, G.: Ann. d'ocul. 169: 21: 1932. — WEVE, H.: Arch. f. Augenh. 104: 1: 1931.

Hypoplastic Anaemia.

By
GERT v. SYDOW.

In Volume 28 of this Journal RINVIK has published two cases of idiopathic hypoplastic anaemia in infants, of the type previously described by DIAMOND and BLACKFAN. RINVIK also discusses in the same article a case briefly reported by me in 1939 of aregeneratory anaemia in an infant. This latter case, however, he is not disposed — partly on account of misunderstood information — to acknowledge as belonging to the same group as the above-mentioned American cases and his own. As cases of this type in infants have been very rarely reported in the literature, I shall submit here a fuller account of my own case, which I have now been able to follow up to five years of age.

Gunnel W., born March 29, 1938. Mother unmarried, clerk, of strikingly small build but so far as is known healthy. Normal pregnancy and partus. Mother's haemoglobin at partus, 84 %. The child weighed 2 630 gm at birth, 2 430 gm on April 5. She was transferred on April 5 from the maternity hospital to a mothers' and children's welfare home, where she was taken care of until admission to the hospital. On entering the children's home she was, in the words of the experienced matron, »whitish grey and flabby, the palest I had ever thought possible». On May 4, 1938, the physician of the home recorded: »Always pale with a cyanotic tinge round the mouth, pale lips.» She suckled badly the whole time, was difficult to feed. Had only very little of her mother's milk the first month, in addition other breast-milk as well as different mixtures of cow's milk, about half of each. Had vomited since birth after almost every meal, at times rather much. Frequent motions all the time, 6 or 7 daily, though normal in colour and consistency at first. Increased

a little in weight, except the last week, when she refused to eat, was stolid, restless, sometimes had a little blood in the faeces and anal prolapse. Transferred June 17, 1938, to the Medical Department of the Göteborg Children's Hospital under the diagnosis of *Debilitas congenita + Dystrophia*.

When she entered the hospital her general condition was affected. Pale with a dried-up appearance, sunken eyes, dry mucous membranes, very scanty flesh, weak cry. The anal opening was red and sore, and there was a constant leakage of loose foaming faeces. Haemoglobin 67 %. Weight 3 060 gm (2 1/2 months). Otherwise normal conditions. No signs of rickets.

She was put on breast-milk and aplona (an apple powder) and small quantities of milk-mixtures. To begin with fluid was given subcutaneously every day or every other day, and intramuscular injections of blood were made on several occasions. For a long time she was very stolid and tired, very troublesome when feeding, and vomited a little every day. Numerous motions, 7—9 every day, often described as loose, watery, although only exceptionally as mucilaginous; never bloody. Temperature never above 37.9 and never below 37.0. Her weight kept constant for a long time. Not until after about six weeks did her weight and general condition begin to improve to any appreciable extent. After that there was a fairly steady increase in weight. The stools became firmer after a few weeks, but during almost the whole of the first year there were frequent motions, now and then looser for short periods, but never mucilaginous or bloody.

On July 15, 1938, a right-sided purulent otitis commenced, which continued to discharge until the beginning of January, 1939 (5 months) and then gave repeated transient relapses, the last in December, 1941. A systolic murmur over the heart, loudest at the apex, was noticed for the first time on Sept. 10, and at about the same time the spleen was for periods palpable 1 1/2—1 finger-breadth below the costal arch. The liver, too, was also moderately enlarged for a short time. Otherwise there was nothing pathologic from the internal organs. The Mantoux reaction on admission was negative to 0.1 mg of tuberculin. Wassermann in the blood, Oct. 21, was negative. A test breakfast on Nov. 29 showed normal acidity values.

About six weeks after the child's admission the haemoglobin values began to show a distinct decline, from about 60 % during July to 36 % on Sept. 17, this in spite of the fact that since Aug. 5 the patient had been given ferrum reductum in fairly large doses and in addition repeated small intramuscular injections of blood. During the last few weeks her general condition

had then begun to deteriorate again, she had eaten less, vomited more, become ashen grey to pale yellow in colour. A small blood transfusion (25 c. c. intravenously + 15 c. c. intramuscularly) was then given, after which the haemoglobin gradually rose to 48 %, Sept. 30, to drop again later to 37 %, Oct. 14. Another blood transfusion of the same kind produced no immediate effect, and therefore 100 c. c. of blood was given intraperitoneally, on Oct. 22. The haemoglobin was then 31 %, but now rose rapidly to 49 %, Oct. 29. Subsequently it gradually sank again. On Nov. 7 a fresh intraperitoneal blood transfusion of 120 c. c. was given, whereupon the haemoglobin rose from 43 % to 54 %, Nov. 16. The subsequent haemoglobin changes can be seen from the curve. It rose and fell in waves, each elevation having been preceded by a blood transfusion. Every transfusion was followed after a few days by a rise that usually reached its maximum in one to two weeks and then ebbed out. No other method of treatment has affected the blood picture in the least. Iron has been administered for long periods, sometimes as ferrum reductum, sometimes as ferrous chloride and ferrous pyrophosphate. Liver has been given *au naturel*, as Campolon intramuscularly and as Hepaforte by mouth. In addition vitamin C preparation has been given per os and intramuscularly, and, of course, during the whole time vitamin D, in the form of 15 drops of ultranol daily. Altogether 18 blood transfusions and 12 intramuscular blood injections have been given, being equivalent to a total of 2 206 c. c. of blood, 1 300 c. c. of which was given during the period Sept. 1938 to Aug. 1939.

The number of red blood cells has all along closely followed the haemoglobin values, with a colour index at or usually somewhat above unity. What has been especially characteristic of the clinical picture is the almost complete absence of signs of regeneration in the red blood corpuscles. Erythroblasts were never found during the first year despite the fact that considerably over 2 million cells were examined in some 40 films. The reticulocytes usually amounted to only a few tenths per cent. of the total number of erythrocytes, with some peaks up to at most 2.9 % in solitary samples. The size of the corpuscles ranged from 7 to 8 μ , with a mean diameter of 7.3 μ , which agrees well with the figures FAXÉN arrived at for healthy infants by the same method. The resistance of the blood cells was normal: On Febr. 1, 1939, a commencing haemolysis at a concentration of 0.40 %, complete haemolysis at 0.25 %. No signs of an increased breakdown of the blood, the van den Bergh gave a negative direct and indirect reaction, Febr. 17, 1939. The

other elements of the blood have presented normal conditions on the whole. The number of leucocytes has generally ranged from 6 to 12 thousand (maximum 19.2 thousand, minimum 4 thousand). Of these the lymphocytes have usually formed somewhat more than one-half (limit values 28 and 68 %). At times the eosinophiles have shown relatively high values, up to 13 %. The thrombocytes have varied between 290 and 560 thousand. The bleeding time, coagulation time and retraction of the blood corpuscles have been normal. No spontaneous haemorrhages have been observed. A noteworthy feature has been the sedimentation rate, which has been high all the time, the values according to LANDAU's micromethod having ranged from 18 to 48 mm at one hour, usually from 30 to 40 mm.

Another remarkable feature is the astonishingly good general condition shown by the child during the entire observation period, apart from the first dystrophic period. When the haemoglobin values have been very low she has certainly been more tired and fretful as a rule than otherwise, and, above all, has eaten less — her appetite has been the great problem all along — but all the time she has been alert and lively, quick to learn, and interested in her surroundings. She could sit up without support at 8 months, walk without assistance at 1 year 7 months. Certainly she has been short in stature and slim all along, but well-proportioned and with just the right amount of firm flesh. Weighed at 1 year of age 7 360 gm, at 2 years 10.7 kg.

It seemed obvious, however, that provided no change could be brought about she would have to be continuously given blood transfusions for all time at short intervals. Faced with this perspective, and in view of the reports (e. g. KRUMBHAAR 1923) of the improvement or cure affected by splenectomy in adults suffering from anaemias of a similar type, it was ultimately decided to recommend an *extirpation of the spleen*, which was performed on Aug. 29, 1939, by Chief Surgeon E. EDBERG.

The spleen, which weighed 35 gm, was sent for examination to Dr. NILS GELLERSTEDT, Laboratory Director, who summarizes the patho-anatomical finding as follows: 'There are present (1) a lymphatic and reticulo-endothelial cell-reaction in the spleen, (2) a fibrosis of the pulp, (3) a mild splenic haemosiderosis, (4) a thrombosis of fresh character of the splenic vein.

The lymphatic reaction is such as can be encountered in states of chronic toxic infection (lymphatic reaction in chronic septicæmia?). The haemosiderosis may be associated with the repeated blood transfusions, but does not indicate any *considerable* breakdown of the blood. Pulp fibrosis in this diffuse form is

usually a consequence of thrombosis of the splenic vein, but in that case a thrombosis of old date would be expected.

The enlargement of the organ is no doubt chiefly attributable to the hyperplasia and fibrosis of the pulp. The picture can hardly be brought in line with any unitary splenic disease, it would far rather seem to be symptomatic. A mild protracted intestinal sepsis may very well have played some part. As a striking expression of the aregeneratory type of the anaemia there is also the absence of all signs of any compensatory haematopoiesis in the organ.»

Simultaneously with the splenectomy a *puncture of the tibia* was performed. The following report has been given by Docent N. G. NORDENSON:

»Specimen poor in cells. Myelopoiesis extremely scanty with solitary myeloblasts, promyelocytes, and maturer myeloid cells. All exhibit pronounced signs of degeneration. Nucleated red cells are practically speaking absent. No megacaryocytes. The reticulum-cells dominate the picture.

Diagnosis: Aplastic bone marrow. In all probability the increase of the reticulum is secondary. A systematic disease is however open for discussion.»

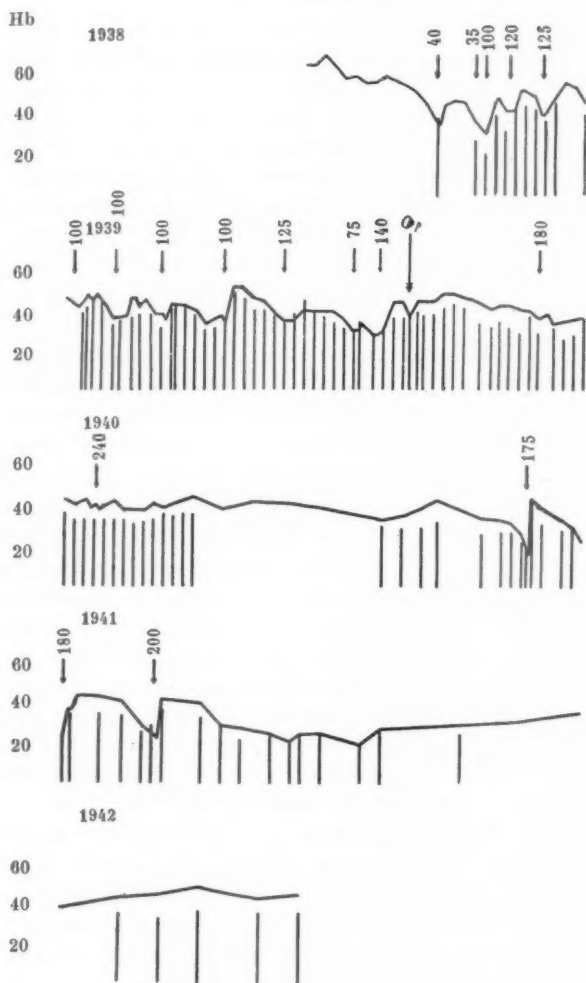
After the operation, which was borne well, the general condition remained good, and the normal development ran its course undisturbed as before. The blood, however, presented changed conditions in some respects. The haemoglobin now established itself at a more constant level, about 40 % (limit values 34 and 49 %), and attempts to raise this level by large blood transfusions (180 and 240 c.c. intraperitoneally on respectively Nov. 29, 1939, and Jan. 25, 1940) were unsuccessful. The signs of erythrocytic regeneration still remained very faint, although solitary erythroblasts began to appear in some films, and the reticulocytosis was somewhat higher after the operation than before it (median of 44 preoperative values: 0.45 %, of 34 values the year immediately after operation: 1.1 %). A noteworthy feature is also that the size of the red corpuscles palpably increased after removal of the spleen: pre-operative mean diameter 7.3μ , range of variation $7-8 \mu$; post-operative mean 8.1μ , range of variation $7.4-8.6 \mu$. The white cells showed a transitory increase in number immediately after the operation, and so did the thrombocytes. Otherwise no notable changes were observed. As her general condition was good, and the anaemia seemed to have become stabilized, the patient was finally discharged on April 3, 1940, after two years of hospital care, for continued care in an excellent foster-home.

In the home she was well all the time except for one or two

mild chills, ate well and developed normally. A constant check was kept on her condition at the Out-patients' Department, to which she was brought at regular intervals: the haemoglobin kept throughout at about 40 %. In November, 1940, however, it began to fall again without demonstrable cause, and therefore she was re-admitted to hospital. She seemed very tired, and was very pale with a yellow tinge. The pharynx was somewhat reddened and granulated, otherwise there were no noteworthy signs from the internal organs. The haemoglobin reached its minimum on Nov. 21 with 17 %. A blood transfusion, 175 c. c. intravenously, was then given. This time a good effect was attained and the haemoglobin rose in 5 days to 46 %. On Jan. 3, 1941, she was once more admitted to hospital. She had then been well up to the last three days, when she had contracted a mild cold in the head. The haemoglobin had now fallen again to 22 %. A fresh blood transfusion was followed by a rapid and well-marked remission that lasted until March 6, when another transfusion was given, again with good effect. Left hospital March 14, 1941, with a haemoglobin value of 42 %.

After this discharge she stayed in the home all the time and got on well. In March, 1941, she had a relapse of her otitis, in May measles. In the summer of 1941 the haemoglobin began to fall, and reached a new minimum, 19 %, on Aug. 7. She was then quite as lively and active as before, though somewhat more fretful and sleepy, and ate less than usual. This time it was therefore decided to await developments. A fortnight later the haemoglobin had risen to 27 %, and 8 months later to 48 % after a continuous rise. No blood transfusion had then been given for 13 months. The last tests had shown higher reticulocyte values than had ever previously been recorded, the highest being 5.5 % on Febr. 10, 1942. The girl now showed a good condition, good tonus and rather good colour without noticeable pallor. Her hair is of a peculiar brick-red colour. Except for a faint systolic murmur over the heart, nothing pathologic was registered from the internal organs. The teeth are rather black (constant iron medication, poor mastication). She displays interest when playing with other children, has a rather good appetite, but chews badly. Very lively, talkative and jolly. Weight at 4 years: 15.8 kg, length: 100 cm.¹

¹ *Addition while proof-reading:* During her fifth year of life this patient's haemoglobin value has also varied slightly, minimum 39 %, maximum 50 %. The reticulocytes have varied between a maximum of 1 % and, the commonest finding, a minimum of 0.1 %. During the whole time her general condition has been good and at five years of age she is 17.7 kg in weight and 108 cm in height.



The curve denotes variations in the hemoglobin during the time of observation. The piles indicate the number of red blood corpuscles. The arrows denote blood transfusions and the adjoining figures the quantity of blood transfused. "Op" = splenectomy.

The following facts may be regarded as essential in the case: The girl had a somewhat low birthweight and from the outset was difficult to feed, vomited, and had frequent motions. She therefore showed a poor increase in weight. When she was two months old a rather pronounced dystrophy developed, possibly in connexion with an acute dyspepsia (although no sure signs of an infectious origin could be detected). For this complaint she was admitted to hospital. One month later there arose a purulent otitis, which continued to discharge for five months, after which there were repeated recurrences of short duration for several years.

When the dystrophy began to abate, her weight increased and the exsiccation ceased, an anaemia of a distinctive type was beginning to develop. Even when new-born, however, the girl had shown a striking pallor, but during the period of exsiccation she had no considerable anaemia. The anaemia is characterized by the fact that the blood changes fall upon the red system, in addition to which the sedimentation rate is constantly very high. There is no leucocytosis or leucopenia, and almost no leucocytes of the band form. The thrombocytes exhibit normal conditions, so do the bleeding time, clotting time and retraction of the blood corpuscles. Wassermann and tuberculin tests are negative. Signs of increased haemolysis are absent. As a rule the anaemia is of the hyperchromatic type, and the most remarkable feature is that signs of regeneration within the red system are so extremely poor. The bone marrow is aplastic, this applying more especially to the red system. The anaemia fails to respond to iron and liver treatment. The only way to increase the number of blood cells and the haemoglobin value is to give repeated blood transfusions. With the aid of these it has been possible to keep the girl in a good condition permitting of normal development and satisfactory growth.

When the girl was $1\frac{1}{2}$ years of age a splenectomy was performed. The spleen was slightly enlarged and exhibited a lymphatic and reticulo-endothelial cell-reaction as well as fibrosis of the pulp, besides which there were a mild haemo-

siderosis and a fresh thrombosis of the splenic vein without any signs of compensatory haematopoiesis. This operation was followed by a change in the anaemic state in that the haemoglobin value became stabilized at a moderately low level, about 40 %, at which it remained for a little over one year. A couple of attempts to raise this level by blood transfusions were unsuccessful. When the child was $2\frac{1}{2}$ years of age the blood values suddenly began to fall again, reaching in a short time the bottom value of 17 % of haemoglobin. A blood transfusion was now followed by a rapid and well-marked remission, which however lasted only a few weeks, whereupon a fresh transfusion was necessary and soon after yet another one. Since this last blood transfusion, which was given two years ago, no new transfusion has been given. However, a fresh fall of the haemoglobin down to 19 % occurred after a few months. This time it was decided to await developments, and it was found that the blood values gradually rose spontaneously to the old level. Recently, thus, signs can be discerned of a somewhat better blood regeneration than previously.

A noteworthy feature is the good general condition presented by the girl all along. Even with haemoglobin values as low as 17 and 19 % she has been exceedingly vital, active and interested, although as against normally a distinct difference could be seen in the form of increased fretfulness, sleepiness and poorer appetite.

Among adults a chronic aplastic anaemia of the type under consideration does not seem to be so very uncommon (SCHULTEN). It is then usually normochromatic, stubborn but only moderately progressive, without or with very sparing reticulocytosis, without polychromasia or erythroblasts. In the majority of cases it is combined with leucopenia and thrombopenia of a milder or severer degree. In some cases it is associated with splenic enlargement of different degrees (anaemia splenica). The etiology is in general unknown, but at times such conditions are seen after salvarsan medication

and after intensive radiological treatment. In cases with splenomegaly hyperplasia of the sinus-endothelium and fibroadenia have been found in the removed spleens, but atrophy of the spleen has also been encountered in cases of the same type. FRANK and others consider that in these cases the spleen plays a decisive part in the pathogenesis, in that it is thought to give off into the blood substances that inhibit the activity of the bone marrow. In such cases, therefore, splenectomy is recommended as a cure for anaemia. Among 293 such splenectomized cases KRUMBHAR has 178 improvements and 35 recoveries. On the other hand, HOWELLS found 40 per cent cured or essentially improved both in splenectomized and in conservatively treated cases. In cases without splenic enlargement the only therapy with prospects of success has invariably been blood transfusions, which must be repeated every four to six weeks. The most extreme case of this type is no doubt that described by HURST and KARK (1937): a man who at 30 years of age, without demonstrable cause, was afflicted with a progressive anaemia without notable signs of regeneration. During 11 years he received altogether 290 blood transfusions, as a rule about every fortnight. With the aid of these the haemoglobin could be kept between 50 and 70 %, and he was able to live a normal active life during the whole of this time. Gradually there developed a powerful haemochromatosis as well as a hepatic, though not splenic, enlargement. He ultimately died in consequence of a reaction following a blood transfusion.

In children of six to nine years FANCONI (1927) and later some other authors (most recently HJØRTH from Denmark 1940) have described a »familiäre infantile perniziosaähnliche Anämie» that may be of a similar type. Common to cases falling under this category are low birth-weight and certain malformations. The anaemia is hyperchromatic, megalocytic, with leucopenia and thrombopenia as well as a moderate haemorrhagic diathesis, but, if anything, with an increased resistance of the blood corpuscles. Blood transfusion has only a transient effect, other methods of treatment are quite ineffective. The cases seem

to have a fatal termination after some years. The autopsy finding is never aplasia in the bone marrow, but a very restricted distribution of the marrow. Therefore many consider the anaemia to be caused by some kind of malformation or developmental disturbance in the bone marrow.

Finally, DIAMOND and BLACKFAN (1938) have reported four cases of »hypoplastic anaemia» in infants. Similar cases have later been mentioned by a number of other American authors (JOSEPHS, 1938, 2 cases; SMITH, 1940; ABT, 1941), in addition to which four cases have been more exhaustively described by European authors (ESSER, Switzerland, 1940; RINVIK, Norway, 2 cases, 1941; and HÖYER, Denmark, 1942). A common feature of these cases is the slow progressive nature of the anaemia and the very poor regenerative capacity within the red system. In the bone marrow a moderate hypoplasia of the erythropoietic elements is found, but no pronounced paucity of leucocytic centres and thrombocytes. All known methods of treatment have been tried, but the only one that has proved capable of increasing the number of cells is blood transfusions, which have usually been able to keep the patients in a satisfactory state for one or two months, when a fresh transfusion has been found necessary.

Of the four more fully reported cases, three had a fairly low birth-weight (ESSER's 2 500 gm, RINVIK's second case 2 500, HÖYER's 2 875). The time of onset of the anaemia has been assigned by DIAMOND and BLACKFAN to early infancy — their type case showed an increasing pallor from 8 weeks of age and had a grave anaemia at 10 weeks. JOSEPHS states that the condition is apparently present from birth. ESSER's case was pale from birth, and the anaemia was discovered when the patient was 6 months of age. RINVIK's first case was probably pale from the beginning; the anaemia was detected when the patient was 3 months. In his second case the pallor as well as a grave anaemia was observed when the patient was 2 months of age. HÖYER's case, finally, was already very pale at birth, and the anaemia was detected when the patient was 4 months old. Hence it would seem that the

anaemic condition in all these cases had manifested itself at or just after birth. In two cases malformations of different kinds have been observed in the children (ESSER's case: vitium cordis, hypospadia and raphe scrotalis; RINVIK's second case: palatoschisis and possibly vitium cordis). In all these cases the mothers had been healthy on the whole during pregnancy. As regards the feeding DIAMOND and BLACKFAN state in reference to their type case that the child had been well fed to the time of entry. ESSER's child was fed »regelrecht«, RINVIK's first case was breast-fed for the first month, after which the usual type of artificial feeding was adopted. His second case had been given bottled breast milk from birth, and HÖYER's case had been given the breast for three months followed by artificial feeding. It may accordingly be assumed that no feeding defect of consequence occurred in any of the cases reported in this connexion. All the four closely described cases had been free from any sign of infectious disease until the anaemia was discovered. Wassermann's reaction was negative in all of them, and ESSER's case was also tuberculin-tested with a negative result.

The anaemia has been of a high degree as a rule. The lowest haemoglobin value recorded was about 10 % in DIAMOND-BLACKFAN's type case, 12 % in ESSER's case, 15 % in HÖYER's, 26 and 20 % respectively in RINVIK's two cases. Erythroblasts were absent from the blood-film in all the cases, and the number of reticulocytes has always kept under 0.5 % (in ESSER's case on one occasion 2.8 %). In the first-published cases the leucocytes and thrombocytes showed somewhat low values (DIAMOND-BLACKFAN's type case 5.0 thousand and 110 thousand respectively), in the rest their values have been normal. The differential count revealed nothing worthy of note. ESSER and HÖYER have recorded the sedimentation rate: in the former's case it was moderately raised, 19—22 mm/1 hour, in the latter's constantly high, 43—49 mm. according to LANDAU's micromethod. In DIAMOND-BLACKFAN's cases bone-marrow examinations disclosed »a hypoplastic state but no complete aplasia«. In ESSER's case »zeigt die Leukopoese im Knochen-

mark normale Werte. Knochenmarksriesenzellen sind vorhanden. Die Erythropoese ist stark herabgesetzt, die Retikulum-zellbildung ist stark erhöht». In RINVIK's two cases »there are no signs of aplasia or aregeneration. The erythrocyte counts are almost normal. However, when considered against the background of the severe anaemia present, ... the values must be regarded as evidence of hypoplasia.» In HÖYER's case, lastly, »sternal puncture disclosed a paucity of cells, a marked deficiency of erythroblasts, and a slight increase of lymphocytes.»

At least some cases have been characterized by an astonishingly good general condition even during well-marked anaemic periods. (DIAMOND-BLACKFAN, HÖYER). The mental and physical development appear to have run a normal course in all the cases despite the anaemia, even though some of the patients were of noticeably small bodily size (RINVIK). All the cases have had a systolic cardiac murmur, and DIAMOND-BLACKFAN's cases also a moderately enlarged liver. The spleen has not been palpable except recently after transfusions (DIAMOND). Both DIAMOND and RINVIK declare that their cases have shown a striking resistance to infections. DIAMOND's four cases showed infections much less than would ordinarily be expected in normal healthy children of the same age group. One of them contracted a severe streptococcus haemolyticus septicaemia — and recovered satisfactorily and rapidly. RINVIK's first case was not infected during 14 months' stay in hospital, his second case contracted on one occasion a mild otitis but was otherwise free from infection, despite the fact that she had a cleft palate and spent a large part of the observation periods in the children's ward, where there are no isolation facilities and they had had the usual endemic diseases. HÖYER's case while under observation had a few periods with diarrhoea and fever and a transient pyuria.

DIAMOND and BLACKFAN's first case received a total of 26 litres of blood in 113 transfusions. One of their patients »had made a complete spontaneous recovery after two years of supervision and treatment. It then maintained an erythro-

cyte level of about $3\frac{1}{2}$ millions per cubic millimeter with no tendency to improve beyond this, despite the usual hemopoietic stimulants.» One of their patients was subjected to splenectomy at an age of 16 months. »There was no striking change following this operation until later when the fall in erythrocytes unexpectedly was found to have stopped at about the level of 2 millions per cubic millimeter. No further decline had occurred over eight weeks. Following intramuscular administration of liver there had been a reticulocytosis of 6 %.» JOSEPH's two cases had been kept alive, one for a year and a half, and one for four years and a half, by means of transfusions every six weeks. They died as a result of failure to give the transfusions. ESSEER's case appears to have been under observation until two years of age, and had then received altogether three litres of blood spread over numerous transfusions. RINVIK's cases had been under supervision until respectively $1\frac{1}{2}$ years and 7 months of age. The former had received in all 2 litres of blood in 30 transfusions at, as a rule, intervals of 3 to 5 weeks, the latter had been given 420 c. c. in 5 transfusions. No change in the condition had occurred during the period of observation.¹ HÖYER's case had been under

¹ In a personal communication to me RINVIK has described the subsequent fate of his two patients. The first one died from a severe gastroenteritis just before attaining two years of age. Prior to this she had kept well, with transfusions about every three weeks (a total of 3 200 c. c. blood had been given.) During the last disease there developed a pronounced haemorrhagic diathesis with prolonged prothrombin time values but a normal number of thrombocytes. The second patient is still living and has been operated upon for her cleft palate without any special reaction. She should now be about two years, is very slim, almost lean, and constantly pale, walks with a support (otherwise her statics are good), is mentally very alert, plays well, and is interested in her surroundings, but she speaks badly. She has peculiar attacks of fever, which come on rather regularly every three to four weeks and for which no direct cause has been detected. Now and then she has otorrhoea, and this may be the source of the fever. Regular transfusions are given about every three weeks, the patient having received 3 075 c. c. of blood in all. The blood values have roughly kept as before; on a single occasion the reticulocytes were up at $1\frac{1}{2}$ % but have otherwise kept between 0 and $\frac{1}{2}$ per cent. RINVIK considers that her case does not look very promising and is strongly inclined to regret that blood

observation until 20 months of age and received 1 900 c. c. of blood in 15 transfusions. In connection with a pertussis infection at a later stage of the illness there was a temporary increase in reticulocytes (to 7.5 %), and the erythroblasts of the bone marrow increased to just below normal. The usual simultaneous decrease in the haemoglobin percentage, and in the number of erythrocytes, did not occur. »Continued observation will show whether this is only a temporary improvement or the beginning of recovery.»

In no case have the different authors used exactly the same name for the disease in question, apparently due in part to the different theories held regarding its pathogenesis. DIAMOND and BLACKFAN employ the term hypoplastic anaemia and discuss two theories of pathogenesis, viz. (1) congenital insufficiency of red marrow tissue and inability on the part of the haemopoietic system to respond to the need for more blood as the erythrocytes wear out, and, which they consider the more likely, (2) an inborn error in the metabolism of some important blood-building substance may have produced a deficiency state which has led to anaemia. In this connexion they conceive, *inter alia*, the possibility of an abnormality in the metabolism of the blood porphyrins which leads to a toxic aplastic state of the bone marrow. ESSER refers her case to »die kongenital-aplastische Anämie Typus Benjamin». In 1911 BENJAMIN described three cases of congenital aregeneratory anaemia in boys of three years who all showed mental and bodily backwardness and multiple malformations. In these cases, however, there coincided several anaemia-promoting factors, such as prematurity, serious feeding defects, and infections; so it may very well be questioned (OPITZ) whether any special insufficiency in the blood-forming organs need be assumed here. The same applies to six cases of aregeneratory anaemia published by STRANSKY, 1925, two of which had lues congenita and four

transfusions were instituted. He feels convinced that in her case the disease should be interpreted as a congenital malformation of the haemopoietic system. This is also suggested by her other malformations: she also indubitably has a congenital vitium.

severe rickets. In ESSER's case, however, anaemia-promoting factors of this kind were absent in the personal history. For that reason she considers that »da wir nun im Knochenmark eine verminderte Zahl von Erythroblasten und eine gesteigerte von Retikulumzellen gefunden haben, und da bekannt ist, dass fötal aus Retikulumzellen Erythroblasten gebildet werden, betrachten wir die mangelhafte Erythropoese als eine Entwicklungshemmung des retikulären Gewebes und fassen mit Benjamin diese Anämie als ein den übrigen Entwicklungshemmungen koordiniertes Symptom auf.» RINVIK, who calls the disease »idiopathic hypoplastic anaemia in infants», applies the two theories of DIAMOND and BLACKFAN to his cases, and seems to think that his second case, which had malformations, was in better accord with the theory of a genetic disturbance in development caused by some abnormality in the blood-forming organs, while in the first case no malformations had been observed and hence a failure somewhere in the intermediary metabolism is the most likely cause of the anaemia. HÖYER, finally, does not give his opinion of the genesis of the malady. He rejects the term »hypoplastic anaemia», as it does not indicate anything of the special characteristics of the disease, and uses instead the rather long description »aregenerative, probably congenital, anaemia in an infant with deficiency of erythroblasts in the bone marrow».

Thus, the cause of the anaemia in these cases has been sought either in a congenital aplasia or insufficiency of the blood-forming organs or in a congenital disturbance of the metabolism. According to SCHULTEN an erythrocyte aplasia may be conceived as arising in three different ways, viz. through reduced marrow volume, through atrophy of the medullary organ, through an inhibition or retardation of cell-development in spite of normal marrow. Diminished bone-marrow volume has been found, as we have seen, in the cases described by FANCONI in older children. More or less atrophic or aplastic bone marrow has been encountered in the great majority of the other cases considered here, among infantile cases in all except RINVIK's. And the fact that an extra-

medullary inhibition of cell-development should also be taken into account is suggested by those cases in which splenectomy seems to have had a favourable effect upon the haematopoiesis. It is however clear that our knowledge of the genetic mechanism of the anaemia is very incomplete. It would accordingly seem best to refrain for the present from any attempt to draw up dividing-lines between groups of these diseases on the basis of etiologic and pathogenetic factors, and to make the diagnosis solely on the morphological picture.

Our case bears a complete morphological resemblance to the cases described of the **DIAMOND** and **BLACKFAN** type. It distinctly differs, however, from the other cases in the circumstance that the first indubitable manifestation of the anaemia was preceded by a dystrophic condition, possibly of infectious origin. That this may have played a part in the pathogenesis of the anaemia, cannot be denied. On the other hand, certain facts tend to show that the anaemia was already present before the dystrophy began and that the relatively high haemoglobin figures during the latter may be signs of anhydramia. It seems also probable that a transient disease of this kind could lead to such a long and grave anaemic condition only in a child in which the haematopoietic apparatus has an *a priori* inferior power of reacting, so that the dystrophy or the infection may be interpreted as only an incitant factor and no true etiological element. If this be so, there is still less reason to distinguish a condition arising in such a way from similar conditions that have arisen without known external causes, or in which, for instance, a certain debility may be conceived as having played a similar contributive part.

If, thus, our case is accepted as a case of the **DIAMOND** and **BLACKFAN** type of anaemia, it can contribute with two features towards illustrating the mechanism of the disease.

One of these features is the course taken by the anaemia after splenectomy, when the haemoglobin for somewhat more than one year kept constant at a moderately low level, from which it could not be induced to rise by means of blood transfusions. This is accordingly the same course as was taken

in DIAMOND and BLACKFAN's splenectomized case, although the latter had only been under observation a short time after the operation before it was published. In both cases the blood values had even become stabilized at about the same level. This incontestably argues to some extent in favour of the theory that the spleen plays a rôle in some way or other in the origin of the anaemia. A noteworthy feature is also the substantial increase that took place in the size of the blood corpuscles from the moment of splenectomy but which did not bring about any change of the haemoglobin index.

The other feature is the spontaneous remission that took place during the last nineteen months and that gradually led to an almost normal reticulocytosis. It might be asked what course the disease would have taken if we had ventured upon also omitting the blood transfusion at the earlier valleys of the haemoglobin curve. Perhaps there would also then have been some tendency to spontaneous remissions, evoked when the blood values had reached a certain minimum. The question is only whether this minimum on every occasion would have been compatible with the patient's survival. JOSEPHS' two cases, who died as a result of failure to give the transfusions, do not encourage us to venture upon such an experiment at an unduly early stage. In this connexion it may be added that one of DIAMOND and BLACKFAN's cases showed a spontaneous remission after a course of some years, and HÖYER's case seems to have done so too in connexion with a whooping cough that the patient contracted. This latter circumstance might offer a temptation to seek in our case a possible connexion between the spontaneous remission and the measles contracted a few months previously. In our case, however, there was a deep fall of the haemoglobin curve between the infectious disease and the remission.

In a letter to me RINVIK has described another case, an account of which I am making free to submit below. A girl, Aa. S., born July 5, 1940, with a birth-weight of 2 030 gm and fed *lege artis*, exhibited enteritic symptoms at the age of five months, a somewhat yellowish-grey skin and an exhausted appearance

being observed at the same time. Examination revealed a reddening of the throat but no other pathological signs. The haemoglobin was 52 %. It rose to 65 % after a transfusion and continued to rise gradually, reaching 70 % 19 days after entry. The diarrhoea symptom improved rapidly. The patient was then well until 7 months of age, when she was readmitted to hospital, this time with a pneumonia. The haemoglobin was then 52 % again. The red blood cells numbered 2.4 million, the reticulocytes amounted to 1.1 %. Otherwise no pathological find. Gradually the haemoglobin advanced to 70 %, the reticulocytes to 3.7 %, and erythroblasts appeared rather abundantly in the blood. Sternal puncture at this juncture showed normal bone marrow. A few days later a purulent otitis started and subsequently persisted with certain remissions. At 9 $\frac{1}{2}$ months of age the patient again showed a haemoglobin value of 50 %, this time, too, with normal bone marrow on sternal puncture. Since then the anaemia has steadily persisted and been quite unamenable to ordinary therapy, while transfusions have had a transitory effect. After these the haemoglobin rather rapidly falls to 40—50 %, so that she has to be given fresh transfusions every three to four weeks.

RINVIK regards this case as secondary to the otitis and considers that it parallels mine. This may be correct. The infectious element in the genesis of the anaemia is still more indubitable than in my case. As in several of the other cases recorded here, there was in addition a prematurity at birth that may have some bearing on the state. RINVIK, however, on account of the infection, is disinclined to regard the case as a »genuine aregeneratory anaemia». This appears to me to be drawing up boundaries before surveying the territory.

Prematurity and otitis are a common combination. On the other hand, it is not common for this combination to involve a haematological reaction of the DIAMOND and BLACKFAN type. Still another factor must absolutely be conceived as necessary for a reaction of this kind to arise. What this factor is, we do not know. Neither do we know the factor that has given rise to the anaemia in the other cases of the same type but without infection in the previous history. Lacking real knowledge of it, we may perhaps call it constitutional. It does

not seem to me far-fetched to assume that the same unknown factor has been at work in all the cases, though perhaps with different intensity in different cases. In some cases, for instance, it may have alone been able to produce the anaemia, in others this has been rendered easier by a congenital debility, while in some other cases an infection with its action on the haematopoietic mechanism has had to be added. What is determinative for the character of the anaemia, however, is the common, unknown, »constitutional» factor, and not any contributive element that may have been at work.

Whether the following case is referable to DIAMOND and BLACKFAN's type is more dubious.

Leif M., born April 17, 1940. Birth-weight 1 980 gm. *Allailement mixte* for ten months, then bottle-feeding *lege artis*. Always rather pale. Always liable to chills with coryza and coughing. In Feb., 1941, a bronchial catarrh was noticed, and during the winter 1941—42 the boy suffered continually from colds, being well only a few days at a time. On March 14, 1941, a haemoglobin value was for the first time taken that was 45 %. The patient has since received iron preparations of various kinds, but without effect. The haemoglobin, which was estimated 12 times during the ensuing year, was all along about 50 % (minimum 44 %, maximum 54 %). Finally the boy was sent in to the Göteborg Children's Hospital for investigation, May 8, 1942.

On admission the boy's general condition was unaffected and he did not seem to be unduly fatigued. Normal size for age, normally developed. Pale with a tinge of yellow. A systolic murmur was constantly heard over the heart. The spleen could be clearly felt at the costal arch. Otherwise there was nothing pathologic from internal organs. Mantoux reaction negative to 1 mg. W. R. negative. Test breakfast gave normal values. The erythrocyte sedimentation rate was 6 mm. Haemoglobin on admission 49 %, red blood cells 2.30 million, size of cells 7.6—7.8 μ . Reticulocytes 1.8 %. Leucocytes 8.8 thousand, thrombocytes 303 thousand. Other blood values normal. No signs of increased blood destruction.

A bone-marrow puncture was made on May 15. The specimen was examined by Docent ELSA SEGERDAHL, who ascertained that it contained cells in abundance and in proportions within the limits of normal variability. The leucopoiesis was normal. The erythropoiesis was of the normal type. It showed no signs

of the increased activity usually found in a number of anaemias, and nor were there any signs of medullary aplasia.

On May 19 a blood transfusion, 225 c. c. intravenously, was given. The haemoglobin immediately rose from 57 (previously) to 71 %, then dropped in two days to 66 %, where it remained until patient's discharge on May 30.

On June 5 the boy returned with an angina. The haemoglobin was then 61 %, the other blood values were as before except for the reticulocytes, which had fallen to 0.1 % (previously once 0.5, otherwise above 1 % at all counts). Afebrile for a week. On discharge, June 17, the reticulocytes had reached 1.8 %, while the other blood values remained unchanged.¹

This case does not display the typical fluctuations in the haemoglobin curve. For over one year the haemoglobin has kept practically unaltered at a moderately low level. A blood transfusion raised this level only slightly, and no fresh transfusions were required. The reticulocyte values are as a rule not so extremely low as in the previously described cases, but it is remarkable that an acute feverish disease should involve a drop in the reticulocytes to extremely low values which are improved again as soon as the feverish state is over. The infection seems here to have had a more immediate effect on the blood regeneration than in the preceding cases, in which the reticulocyte values were low whether any infection could be detected or not. It therefore seems as if in this case the infection ought to be regarded as the direct exciting factor

¹ *Addition while proof-reading:* The boy was re-admitted on February 8, 1943. In the meantime he had been under careful medical supervision and had taken iron preparations all the time. Since his discharge the haemoglobin had shown a constant fall and had gone down to 37 % at the time of the last test. Of late he has been very tired and dull. On admission he presented the same condition as on the previous occasion, was unaffected, somewhat yellowish-pale, with a systolic murmur over the heart and a barely palpable spleen. The haemoglobin was 48 %, the erythrocytes 1.87 million, reticulocytes 1.6 %. The size of the erythrocytes was 7.5—7.9 μ . Leucocytes 5300. Under treatment with campolon, arsenic and iron the haemoglobin has been raised in a month to 55 % and the erythrocytes to 2.22 million. The reticulocytes have not increased in number. The size of the erythrocytes is now 8.0—8.2 μ .

and that recourse need not be had to the unknown »constitutional» factor which was considered necessary to explain the blood picture in the other cases. In view of these differences the last case ought not to be ranked as belonging to the DIAMOND and BLACKFAN type.

Summary.

A case of hypoplastic anaemia in an infant is described. The case agrees with previously published cases of the DIAMOND and BLACKFAN type in all respects except that a dystrophic, possibly infectious, condition had preceded the first indubitable manifestation of the anaemia. As the etiology of cases falling under this category is as yet entirely unknown, this should not, however, constitute any obstacle to classing the case as DIAMOND and BLACKFAN's anaemia, which for the present ought to be defined only on the basis of morphological characteristics.

At 1½ years of age the infant was subjected to splenectomy. Immediately after this the blood values became stabilized at a moderately low level, haemoglobin about 40 %, and this level could not be raised by means of blood transfusions. There was simultaneously a substantial increase in the size of the blood corpuscles, though without alteration of the index. The stable condition lasted a little over one year, after which the blood values fell very sharply again. Blood transfusions now had a good effect again, though, as before, only of short duration. The last time the blood values fell it was decided to postpone transfusions for the time being. It was found that the blood values rose spontaneously to rather good values. This remission has now lasted for nineteen months.

A description is also given of (1) a previously unpublished case observed by RINVIK, of the same type as the preceding one, in which an infection had probably also contributed to the origin of the anaemia, (2) a case of a somewhat different type with an undoubted infectious genesis. A factor of unknown (»constitutional») nature must be conceived as being

operative for an anaemia of the **DIAMOND** and **BLACKFAN** type to arise. In certain cases, perhaps, this factor alone may be able to produce the anaemia, in others the origin of the anaemia is facilitated by the child's congenital debility, while in others, again, the supervention of an infection is also required.

References.

- L. K. **DIAMOND** & K. D. **BLACKFAN**: *Am. J. Dis. Ch.* 56: 1938: 464. — H. W. **JOSEPHS**: *ibid.* 466. — G. v. **Sydow**: *Sv. Läkart.* 1939: 1020. — **MARGRIT ESSER**: *Ann. paed.* 154: 1940: 305. — C. H. **SMITH**: *Journ. ped.* 16: 1940: 375. — A. F. **ABT**: *Journ. ped.* 18: 1941: 556. — R. **RINVIK**: *Acta paed.* 28: 1941: 304. — K. **HÖYER**: *N. M.* 14: 1942: 1097. — G. **FANCONI**: *Jb. f. Kinderh.* 117: 1927: 257. — P. **HJORTH**: *N. M.* 7: 1940: 1313. — A. **HURST** & R. M. **KARK**: *N. M. T.* 1937: 1285. — H. **SCHULTEN**: *Lehrbuch der klinischen Hämatologie.* Leipzig 1939. — N. G. **NORDENSON**: *Sv. Läkart.* 1943: 341.

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

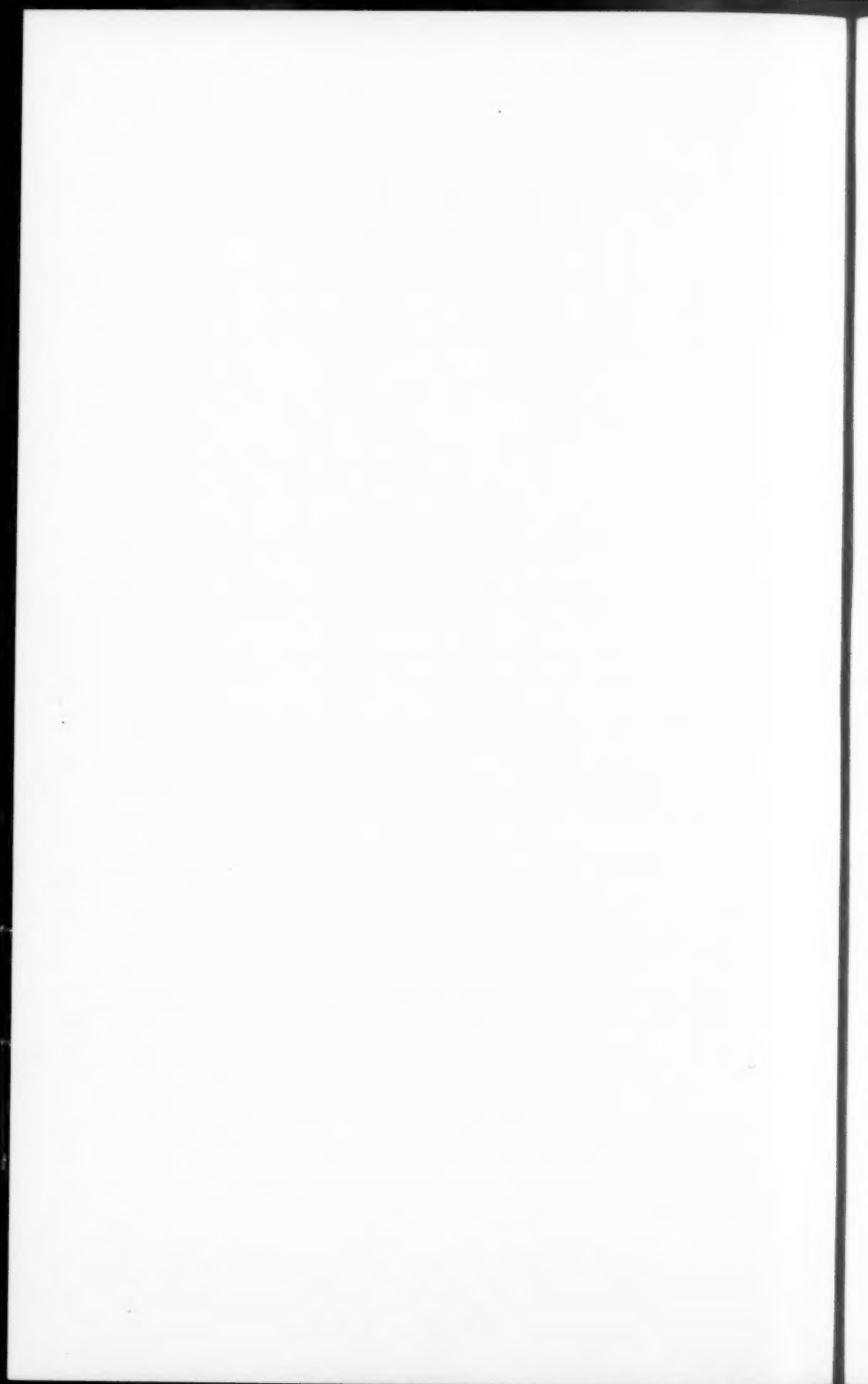
IN DANIA: C. E. BLOCH, KOBENHAVN, S. MONRAD,
KOBENHAVN. IN FENNIA: ARVO YLPPÖ, HEL-
SINGFORS. IN HOLLANDIA: E. GORTER, LEIDEN,
CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM, J. VAN LOO-
KEREN CAMPAGNE, GRONINGEN. IN NORVEGIA:
TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT, BERGEN. IN
SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM, A. LICHTEN-
STEIN, STOCKHOLM, WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR I. JUNDELL, STOCKHOLM

Vol. XXX. Fasc. 4

30: VI. 1943

Almqvist & Wiksells Boktryckeri Aktiebolag
UPPSALA 1943



Gestaltgesetze des Körper-Erlebnisses.

Von

DAVID KATZ.

Unser Körper arbeitet immer im Ganzen, bei der Auseinandersetzung mit der Umwelt konzentriert sich indessen unsere Aktivität deutlich auf drei Stellen: auf die Mundregion bei der Einverleibung von Speise und Trank, auf die Hände beim Operieren mit Gegenständen und auf die Füße als Stützpunkte bei der Fortbewegung sowie bei allen Tätigkeiten, die wir stehend ausführen. Der Mund dient ursprünglich nicht ausschliesslich der Nahrungsaufnahme, sondern hat beim Säugling und während der ganzen oralen Phase auch eine Greiffunktion. Um den Mund mit den auf ihn bezogenen ersten Bewegungen der Hände entwickelt sich nach STERN der Urraum¹, auch die Psychoanalyse unterstreicht die grosse Bedeutung des Mundes bei dem Aufbau des Körper-Ichs und des Körperschemas. Die Tätigkeit der Hand hat sich seit langem und insbesondere in den letzten 20 Jahren der Aufmerksamkeit der Psychologie erfreut.² Viel weniger hat man sich von psychologischer Seite mit den Funktionen des Fusses befasst, man hat deren Untersuchung mehr den Physiologen, vor allem den Arbeitsphysiologen, und den Orthopäden überlassen.³ Auch in der Literatur über das Körperschema ist weniger über die Bedeutung des Fusses als der Hand für dessen Aufbau zu

¹ WILLIAM STERN: Psychologie der frühen Kindheit. Leipzig 1930.

² D. KATZ: Der Aufbau der Tastwelt. Leipzig 1925. — FR. GIESE: Psychologie der Arbeitshand. Leipzig 1928. — G. RÉVÉSZ: Die Formenwelt des Tastsinnes, Haag 1938.

³ O. FISCHER: Der Gang des Menschen. Abhandlungen der Sächs. Ges. d. Wiss. Math.-Phys. Kl. 26, 134, 1899.

26—43335. *Acta pæiatrica*. Vol. XXX.

finden.¹ Die Untersuchung der Illusionen der Amputierten hat gezeigt, dass der Fuss so wie die Hand eine bevorzugte Stellung im Phantomglied einnimmt.² Wie der Fuss mitbestimmend wird für die individuelle Note des Ganges, damit haben sich die Charakterologen zuweilen befasst. Als Spezialfall der motorischen Umstellung hat man die Frage untersucht, wie sich der Fuss seiner Aufgabe anpasst, wenn er behelfsmässig als Greiforgan an die Stelle der ausgefallenen Hand tritt. Damit ist wohl auch alles erwähnt, was die allgemeine Psychologie zur Untersuchung der Funktionen des Fusses beigetragen hat.³

Bei jeder Tätigkeit, die wir an einem Gegenstand ausüben, wirken die von uns aufgewandten Kräfte nach dem Prinzip »*actio gleich reactio*» auf unseren Körper zurück. So kommt es zu eigenartigen »doppelpoligen« Erlebnissen, deren subjektive Seite das Körper-Erlebnis mitbestimmt. Es sind diese Phänomene, mit deren Untersuchung ich mich seit einer Reihe von Jahren beschäftigt habe und über die hier eine vorläufige Mitteilung erfolgen soll.⁴ Insbesondere gilt diesmal mein Interesse den Erlebnissen, die sich am Fuss als der Kontaktfläche zwischen unserem Körper und der Umwelt einstellen.

Alle Arbeiten, die wir an festen Gegenständen oder mit beweglichen Werkzeugen verrichten, lassen sich unter dem Gesichtspunkt ihrer Wirkung auf den Fuss in zwei Kategorien einteilen, in solche, die die Druck- und Schubverhältnisse am Fuss beeinflussen, und in solche, die es nicht tun. Zu der ersten Gruppe von Tätigkeiten gehören diejenigen, bei denen Teile unseres Leibes gegeneinander arbeiten. Ich übe auf einen in der Hand gehaltenen Gegenstand einen Druck aus, ich halte ein Werkzeug mit beiden Händen, ich presse die

¹ JEAN LHERMITE: *L'image de notre corps*. Paris 1939.

² D. KATZ: *Zur Psychologie des Amputierten und seiner Prothese*. Leipzig 1921.

³ D. KATZ: *Psykologiska strövtåg*. (Psychologische Streifzüge.) Stockholm 1940.

⁴ D. KATZ: *Die Wahrnehmung des eignen Körpergewichts*. Festschrift für Anathon Aall. Oslo 1938.

Zähne aufeinander. Für Tätigkeiten dieser Art, die wir der Kürze wegen als kieferartig wirkende bezeichnen wollen, gilt, dass sie die Arbeitsverhältnisse am Fuss unbeeinflusst lassen. Kieferartig wirkende Tätigkeiten nehmen auch sonst eine Sonderstellung gegenüber andersartigen ein. Die Arbeit, die wir bei ihnen mit unseren Muskeln leisten, wird unterschätzt, ja in manchen Fällen enorm unterschätzt.¹ Die Unterschätzung lässt sich in der Weise bestimmen, dass man die Arbeit bei kieferartig wirkender Tätigkeit mit einer nach aussen geleisteten vergleicht, wie das etwa bei der Hebung von Gewichten der Fall ist. Es kommt vor, dass eine Versuchsperson den auf ein Dynamometer ausgeübten Druck von 20 kg für gleich hält mit einem Zug, der bei der Hebung eines Gewichtes von 5 kg ausgeübt wird. Die Unterschätzung ist also vierfach. Unterschätzt wird der Druck, mit dem die Kiefer sich gegeneinander pressen. Unterschätzt wird der Druck, den die Hände auf einen zwischen ihnen gehaltenen Gegenstand ausüben. Diese letztere Tätigkeit gibt Anlass zur Feststellung eines eigenartigen Phänomens. Bei den Rechtshändern ist die rechte Hand resp. der ganze rechte Arm nicht nur geschickter, sondern auch stärker, bei Linkshändern gilt das umgekehrte Verhältnis. Wenn man nun eine rechtshändige Versuchsperson auffordert, beide Hände mit grösster Kraft gegeneinander zu drücken, so erlebt sie auf beiden Seiten dasselbe — nämlich maximale — Anstrengungsgefühl, und doch muss dieses ja auf der rechten Seite wesentlich unter der oberen Grenze liegen. Das Phänomen soll an anderer Stelle näher untersucht werden.

Kieferartig wirkende Tätigkeiten treten selten völlig isoliert auf, in der Regel verbinden sie sich mit nach aussen gerichteter Arbeit. Es gibt kaum eine stehend ausgeführte Arbeit, die nicht Gegenkräfte an der Kontaktfläche zwischen den Sohlenstützpunkten und dem Boden, resp. der Fussbekleidung zur Folge hat.² Ich spalte mit einer Axt Holz. Mit dem

¹ D. KATZ and ROBERT H. MACLEOD: The Mandible Principle in Muscular Action. Centenaire de Th. Ribot. Agen 1939.

² A. BASLER: Körperbewegung, Kraftentfaltung und Lebensvorgänge in ihren zeitlichen Beziehungen. Medizinische Klinik 44, 1935.

Schwingen der Axt ändern sich die auf den Boden ausgeübten Kräfte und zwar sowohl die senkrecht nach unten gerichteten wie die in der Horizontalen liegenden, die als Tendenzen zur Verschiebung des Fusses gegen den Boden erlebt werden. Während eines solchen Arbeitsvorganges ändert sich übrigens auch der von den Händen auf den Axtschaft ausgeübte Druck ganz enorm. Er erreicht ein Minimum, wenn die Axt bei der Führung nach oben ihre höchste Lage erreicht und sein Maximum, wenn die Axt das Holz trifft. Experimente, die ich von einem Schüler (fil. kand. GEORG KORJUS) habe durchführen lassen, galten dem Problem, welche Beziehung zwischen einer nach aussen gerichteten (und objektivierten) und einer gleichzeitig stattfindenden kieferartig wirkenden (und nicht-objektivierten) Tätigkeit besteht. Dabei hat sich das durchaus nicht erwartete Resultat herausgestellt, dass selbst sehr grosse Schwankungen der kieferartig wirkenden Tätigkeit auf die Beurteilung der Grösse der nach aussen gerichteten Arbeit keinen nennenswerten Einfluss ausüben. Das Versuchsverfahren ist einfach. Gewichte werden an hantelartigen Handgriffen gehoben, die mit variabler und messbarer Stärke zusammengedrückt werden können. Es macht nun für die Beurteilung von Gewichten in der Grössenordnung von 1—2 kg wenig aus, ob der auf den Handgriff ausgeübte Druck 2 oder 12 kg beträgt. So eng verbunden die beiden Aktionen auch sind — sie verlaufen ja völlig synchron — so werden die mit ihnen verknüpften Erlebnisse der Anstrengung doch separiert. In gestaltpsychologischer Terminologie ausgedrückt: die beiden Aktionssysteme kommunizieren nur schwach miteinander.

Unser Interesse gilt im folgenden vornehmlich den Eindrücken, die infolge verschiedenartiger Haltungen und Tätigkeiten unseres Körpers am Fuss ausgelöst werden. Die engen Beziehungen, die zwischen der Tätigkeit der Hand und der Tätigkeit des Fusses bestehen, sind bisher nicht hinreichend beachtet worden. Was auch im Raum *zwischen* diesen beiden Kontaktflächen mit der äusseren Welt bei den verschiedenartigsten Betätigungen des Körpers geschieht, immer wirkt sich ein Vorgang an der Hand an der Kontaktfläche des

Fusses mit dem Boden aus. Es besteht zwischen ihnen eine enge funktionale Beziehung, die die Nachbarschaft der motorischen Zentren für Hand und Fuss in der Hirnrinde in einem neuen Licht erscheinen lässt.

Die im folgenden dargestellten Tatsachen über die Wahrnehmung des eignen Körpers in Ruhe und Bewegung haben manche Beziehungen zu den klassischen Untersuchungen von MAGNUS über die Körperstellung.¹ MAGNUS meint, dass wir die Aufrechterhaltung der Körperstellung und des Körpergleichgewichts nicht subjektiv studieren können und darum hat er seine Beobachtungen alle mit Tieren durchgeführt. »Wir müssen das Urteil über unsere Körperstellung und das Gleichgewicht aus einer ganzen Reihe von verschiedenen Sinneserregungen sekundär ableiten, welche uns von den Labyrinthen, den Muskeln und Gelenken, den Tast- und Drucksinnesorganen, den Augen geliefert werden und welche als Einzelkomponenten häufig unter der Schwelle des Bewusstseins bleiben«. Es sieht so aus, als habe MAGNUS die Möglichkeiten, die sich für die psychologische Analyse hier bieten, doch zu ungünstig beurteilt. Das werden unsere Versuche zeigen. Diese zerfallen in zwei Gruppen, in solche zur Statik und solche zur Kinetik des Körpererlebnisses.

Versuch 1. Wenn man mit Grundstellung der Füße eine ungezwungene Haltung einnimmt, dann verteilt sich das Gewicht des Körpers so, dass ein Teil desselben auf der Ferse, ein anderer Teil auf den vorderen Sohlenstützpunkten ruht. Die Ermittlung der Druckverteilung erfolgt in ziemlich roher, aber für den vorliegenden Zweck mit hinreichender Genauigkeit mit Hilfe zweier einfacher Personenwagen, die aneinander gestellt werden. Die Versuchsperson stellt sich so auf, dass sie mit dem vorderen Teil der Füße auf der einen, mit dem hinteren Teil auf der anderen Wage steht. Es nimmt einige Zeit in Anspruch, bis die Versuchsperson die ihr angemessene Gleichgewichtslage erreicht. Sie kündigt dies mit »jetzt« an, worauf die Ablesung an den Wagen erfolgt. Es ergeben sich

¹ R. MAGNUS: Körperstellung, Berlin 1924.

für 6 Versuchspersonen die in Tabelle 1 zusammengestellten Durchschnittswerte. Die erste Rubrik gibt das Gesamtgewicht, die zweite das auf den vorderen, die dritte das auf den hinteren Stützpunkten ruhende Gewicht. In der vierten Rubrik sind die Quotienten zwischen den beiden letzten Werten aufgeführt. Die Tabelle ist nach fallenden Quotienten geordnet.

Tabelle 1.

	Gesamtgewicht ¹ kg	hinten kg	vorn kg	Quotient
Vp. 1 weiblich . . .	48	33	15	2,2
" 2 männlich . . .	63	43	20	2,1
" 3 weiblich . . .	78	45	33	1,4
" 4 weiblich . . .	55	30	25	1,2
" 5 männlich . . .	94	42	52	0,8
" 6 weiblich . . .	60	25	35	0,7

Es ergibt sich aus ihnen, wie sehr die Druckverteilung zwischen vorn und hinten individuell schwankt. Es könnte von Interesse sein, mit einer grösseren Anzahl Versuchspersonen der Frage nachzugehen, wovon der Quotient, der eine Persönlichkeitskonstante zu sein scheint, abhängt. Es ist auffällig, wie wenig man auf Grund des subjektiven Eindrucks hinsichtlich der Verteilung des Druckes zwischen vorn und hinten orientiert ist.

Versuch 2. Die Erhaltung der Gleichgewichtslage bei aufrechter Haltung ist ebenso wie von einer bestimmten Druckverteilung zwischen vorn und hinten von einer richtigen Verteilung des Körpergewichts zwischen links und rechts abhängig. Wie erfolgt diese? Eine Versuchsperson stellt sich mit dem linken Fuss auf der einen und mit dem rechten auf der anderen Wage so auf, dass ihr ihr Gewicht gleichmässig

¹ Die Konstruktion der Wagen, mit denen ich gearbeitet habe, brachte es mit sich, dass die Summe der von beiden Wagen angezeigten Gewichte um einige kg von dem von jeder einzelnen Wage angezeigten Gesamtgewicht abwich. Ich habe infolgedessen eine Korrektur in den Werten der Tabellen vorgenommen, die mir angebracht erschien.

auf beiden Füßen verteilt erscheint. Man kann einen solchen Versuch deuten als Gewichtsvergleich im Sinne der klassischen Psychophysik, wobei die ermittelte Unterschiedsempfindlichkeit nicht äussere Gewichte, sondern das in zwei Teile aufgespaltene eigene Körpergewicht betrifft. Es stellt sich heraus, dass fast jede Versuchsperson einen konstanten Fehler hat, insofern sie entweder auf das rechte oder das linke Bein ein grösseres Gewicht legt. Dabei scheinen Rechtshänder in der Regel mehr Gewicht auf die rechte Seite zu legen, Linkshänder mehr auf die linke. Auch hier dürften wir es mit einer Persönlichkeitskonstanten zu tun haben. Bei manchen wird die Differenz zwischen links und rechts sehr gross, erreicht z. B. bei einer Versuchsperson mit einem Körpergewicht von 75 kg nicht weniger als 15 kg. Rechts 45 kg, links 30 kg. Ich habe aber auch eine Versuchsperson gehabt, bei der die Differenz nur 2 kg bei einem Körpergewicht von 62 kg betrug. Rechts 32 kg, links 30 kg. In dem ersten Fall kommt die Empfindlichkeit im Sinne der Psychophysik gehobener Gewichte nur bis auf 50 %, in dem letzten erreicht sie 3 %, bleibt also nicht wesentlich hinter der sonst gefundenen Unterschiedsempfindlichkeit für gehobene Gewichte zurück. Es wäre natürlich verfehlt, wollte man die hier erhaltenen Werte als kennzeichnend für die Unterschiedsempfindlichkeit der Sohlen für Druck ansehen. Auch bei der Hebung von Gewichten ist ja nicht der Drucksinn der Haut für die Empfindlichkeit ausschlaggebend. Neben dem Drucksinn der Sohlen beeinflussen das Resultat unseres Versuchs noch Muskel-Sehnen-Gelenksempfindungen, die labyrinthären Erregungen und schliesslich auch optische Eindrücke, die auf den Muskeltonus wirken.

Es ist denkbar, dass die vorstehend geschilderten Zwei-Wagen-Versuche einmal für den Neurologen diagnostisch Bedeutung gewinnen. Sie können vielleicht dazu verhelfen Störungen des Körpergleichgewichts und des Körperschemas frühzeitig aufzudecken.

Versuch 3. Man stellt sich mit je einem Bein auf zwei nahe aneinander gerückte Wagen und verlegt nun das Körper-

gewicht so, dass das eine Bein als Standbein den Hauptteil des Gewichtes übernimmt, das andere als Spielbein dagegen nur einen kleinen Teil. Dann kommt es vor, dass das Spielbein noch $\frac{1}{5}$ des gesamten Körpergewichtes trägt, wenn man glaubt, es so gut wie völlig entlastet zu haben. So kann jemand, der etwa 80 kg wiegt, den Eindruck haben, dass das Spielbein gar nichts mehr von Körpergewicht trägt, während die Wage anzeigt, dass die Sohle noch einem Druck von 15 kg ausgesetzt ist. Man spürt dabei natürlich eine *Berührung* der Sohle, aber es ist kein *ausgesprochenes Druckerlebnis* vorhanden. Es empfiehlt sich, diesen Versuch in der Weise auszuführen, dass man ein Gewicht in der Grösse von 15 kg zur Hand hat, um es durch Hebung mit dem Arm mit dem Druck von 15 kg an der Sohle zu vergleichen. Erst dieser Vergleich macht das wirklich paradoxe Ergebnis des geschilderten Versuchs klar.

Man kann diesen Versuch auf sehr verschiedene Weise, so z. B. auch wie folgt variieren. Man stellt die Wage auf einen etwa 50 cm hohen Stuhl und bittet die Versuchsperson den einen Fuss auf die Wage zu stellen, und im übrigen eine bequeme Haltung einzunehmen. Es zeigt sich dann, dass die Versuchsperson ihr Gewicht in der Weise verteilt, dass etwa $\frac{1}{4}$ desselben von dem Bein aufgenommen wird, das auf der Wage steht. Wiegt sie 80 kg, so zeigt die Wage also 20 kg an. Man bittet dann die Versuchsperson den Druck auf die Wage etwas zu verkleinern. Nach einigem Ausprobieren erklärt sie, dass sie zwar noch in Fühlung mit der Wage stehe, dass aber der Druck auf die Sohle ganz verschwunden sei. Sieht man nach, so stellt sich heraus, dass dieser objektiv immer noch etwa 10 kg (!) beträgt. — Es hat auf das Ergebnis dieser Versuche keinen grossen Einfluss, ob die Versuchsperson mit Schuhen oder nur mit Strümpfen bekleidet ist oder ob sie barfuss ist.

Versuch 4. Die Schubkräfte, die beim Gehen und Laufen in horizontaler Richtung entstehen, können sehr beträchtlich werden, sie kommen aber auffällig wenig als solche oder mit ihrem Effekt zum Bewusstsein. Das ist nur bei gewissen un-

gewöhnlichen Situationen der Fall. Steht man auf einer mit Rollen versehenen und darum leicht verschiebbaren Unterlage und bewegt die Arme nach vorn, so gleitet die Unterlage sehr zu unserer Überraschung nach hinten. Befinden wir uns auf einem Boot, das dem Ufer so nahe ist, dass wir die Landungsbrücke mit der Hand glauben erreichen zu können und strecken wir den Arm nach ihr aus, so verschiebt sich das Boot wieder ein Stück vom Ufer weg. Wir rechnen nicht mit dieser Verschiebung und darum überrascht sie uns meist, mindestens diejenigen, die nicht mit der Bootsphysik durch häufige Erfahrung bekannt geworden sind. Es gibt eine sehr einfache Methode, um die Schubkräfte, die an den Sohlenstützpunkten bei Arbeitsleistungen entstehen, zu messen. Man befestigt eine gewöhnliche Personenwage mit lotrechtem Trittbrett in zweckmässiger Höhe an der Wand und fordert eine Versuchsperson auf, sich mit ausgestreckten Armen kräftig dagegen zu stemmen. Es gibt kaum eine Muskelgruppe am Körper, die bei einer solchen Stembewegung nicht in Tätigkeit gerät. Es ist an und für sich dankenswert zu untersuchen, an welchen Stellen die Muskelspannungen besonders deutlich gefühlt werden; auffällig wenig merkt man davon z. B. an den Schulterblättern. Auf diese Dinge soll später einmal in einem andern Zusammenhang eingegangen werden. Uns interessiert hier in erster Linie, was an den Sohlen geschieht. Nun, es entsteht an diesen eine Schubkraft, die dem von der Wage angezeigten Druck genau das Gleichgewicht hält. Ist dieser kräftig, so zeigt die Wage 25 kg und mehr an. Genau so gross muss also auch die Schubkraft sein, die an den Sohlen auftritt. Wenn man der Versuchsperson von der wahren Grösse dieser Schubkraft Kenntnis gibt, so ist sie aufs höchste überrascht. Offenbar wird die Grösse der Schubkraft ausserordentlich unterschätzt.

Die bisher geschilderten Versuche liessen alle eine auffällig niedrige Empfindlichkeit der Sohlen für lotrechten Druck und horizontalen Zug zu Tage treten. Die Mächtigkeit der Epidermisschicht scheint an und für sich für die Drucksinnesempfindlichkeit keine grosse Rolle zu spielen, wohl aber ist

die Empfindlichkeit der Haut bei stark verhornter Epidermis geringer.¹ Das gilt nun sicherlich für die Fusssole, insbesondere für die Ferse, aber andererseits gehört die Sohle zu denjenigen Teilen der Haut, die am meisten Druckpunkte enthalten, und sie wird dabei von andern kaum übertroffen. Es ist in diesem Zusammenhang weiter daran zu erinnern, dass nach MEISSNERS klassischem Versuch mit dem in Quecksilber eingetauchten Finger ein anhaltender Druck nicht empfunden wird. Es ist der Vorgang der Deformation, der die Druckempfindung bedingt. Es sind also die zeitlichen Verhältnisse der Reizung, die bestimmend dafür sind, ob eine Druckempfindung und in welcher Intensität sie auftritt. Dabei gilt, dass eine Druckänderung um so wirksamer ist, je steiler das Druckgeschehen abläuft. Da die bisher behandelten Experimente statischer Natur waren und die Druckveränderungen an den Sohlen sich sicher dabei nicht mit besonderer Steilheit vollzogen haben, so findet die geringe Druckempfindlichkeit vielleicht hierin ihre Erklärung. Die folgenden Versuche zur Kinetik der Körper-Erlebnisse sprechen dagegen.

Versuch 5. Wenn man, auf einer Wage stehend, durch Zug und Druck an einem mit beiden Händen erfassten horizontal liegenden Stab den auf die Wage ausgeübten Druck abwechselnd stark vermehrt und vermindert, so merkt man von den Druckschwankungen, die im Zusammenhang hiermit an den Sohlen auftreten, auffällig wenig. Beträgt beispielsweise das Körpergewicht der Versuchsperson 75 kg und wird dieser Druck auf die Wage durch das beschriebene Verfahren abwechselnd vermindert bis auf 30 kg und vermehrt bis auf 120 kg, so wirkt sich die damit erfolgende Variation des Druckes — im Verhältnis von 1 : 4 (!) — erlebnismässig erstaunlich wenig aus. Es spielt dabei wie in Versuch 3 keine grosse Rolle, ob man den Versuch barfuss oder in Strümpfen oder in Schuhen macht.

Versuch 6. Man stellt sich auf eine Wage und führt in der Grundstellung wippende Bewegungen aus. Man kann z. B.

¹ E. V. SKRAMLIK: Psychophysiologie der Tastsinne. Leipzig 1937.

mit sehr verschiedenem Tempo in die Kniebeuge gehen und sich aus ihr wieder aufrichten. Immer ist eine Folge dieser Bewegung, dass der auf die Wage ausgeübte Druck stark schwankt. Mit der Abwärtsbewegung des Körpers, d. h. mit der Verlegung seines Schwerpunktes nach unten, nimmt der von den Füßen auf die Wage ausgeübte Druck ab, während er mit der Verlegung des Schwerpunktes nach oben zunimmt. Die Druckschwankungen sind entsprechend der Ausgiebigkeit und Schnelligkeit, mit der die Wippbewegungen ausgeführt werden, verschieden gross. Geht man sehr schnell in die Kniebeuge, so kann es vorkommen, dass der Druck an den Sohlen auf Null sinkt, andererseits werden bei einem Gewicht der Versuchsperson von 75 kg bei schneller Aufwärtsbewegung leicht Werte über 150 kg erreicht, Werte die von der mir zur Verfügung stehenden Wage überhaupt nicht mehr registriert wurden. Man macht nun die seltsame Feststellung, dass man selbst sehr beträchtliche Druckschwankungen, z. B. solche, die sich innerhalb der Grenzen von 1 : 5 vollziehen, so gut wie gar nicht als solche wahrnimmt. Und man kann nicht einmal sagen, dass sich daran viel ändert, wenn man die Aufmerksamkeit ausdrücklich auf die an den Sohlen sich vollziehenden Druckschwankungen richtet. Es geht also nicht an, das hier vorliegende Phänomen mit besonderen Verhaltensweisen der Aufmerksamkeit zu erklären. Über seinen ungewöhnlichen Charakter unterrichtet nur der eigne Versuch, und ein solcher ist ja leicht auszuführen, da es nur einer gewöhnlichen Personenwage mit Federeinrichtung bedarf.

Will man das beschriebene Phänomen etwas eingehender studieren und insbesondere die Druckschwankungen nach ihrem zeitlichen Verlauf analysieren, so kann das mit folgender einfacher Versuchsanordnung geschehen. An dem Ende des Zeigers der Wage mit horizontaler Skala wird ein Schreibstift senkrecht zu diesem befestigt. Vor diesem bewegt sich eine Heringssche Schleife, die von einem konstant laufenden Motor in Gang gebracht wird. Führt nun die Versuchsperson wippende Bewegungen aus, so werden diese graphisch registriert und aus der erhaltenen Kurve lassen sich die wirklich voll-

zogenen Bewegungen leicht rekonstruieren. Auf der Schleife werden auch die zeitlichen Verhältnisse mit Hilfe einer Fünftel-sekundenuhr aufgenommen. Die beigelegte Figur 1. gibt den Verlauf der Druckschwankungen einer Versuchsperson wieder, während sie wippende Bewegungen ausführt. Es handelt sich um eine Person, die 65 kg wiegt. Maximal erreichte der Druck nach dieser Kurve 105 kg und sank andererseits zu einem Minimum von 33 kg herab. Wie man der Kurve entnehmen kann, vollzogen sich die Schwankungen zwischen dem

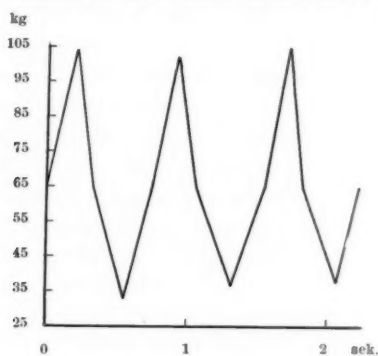


Fig. 1.

Maximum und dem Minimum im Verlauf von etwa $\frac{1}{3}$ sek. Es handelt sich also um eine recht kurze Zeit, innerhalb deren die zwischen 33 kg und 105 kg liegenden Druckänderungen verlaufen, und die Kürze der Zeit begünstigt ja ihre Wahrnehmbarkeit. Der Fall, den die mitgeteilte Kurve graphisch festgehalten hat, ist durchaus nicht extrem. Der folgende Versuch soll den denkbaren Einwand widerlegen, die Wahrnehmbarkeit der Druckänderungen an den Sohlen werde nur durch die stark zum Bewusstsein kommenden Wippbewegungen erschwert oder gar unmöglich gemacht.

Versuch 7. Eine Versuchsperson nimmt auf der Wage eine bequeme Stellung ein und führt mit den Armen aus der Beuge-lage kräftige Stöße nach oben und nach unten aus. Wenn man die Arme nach oben stösst, so wird auf den Körper eine

nach unten gerichtete Gegenkraft ausgeübt, welche den Druck auf die Wage vermehrt. In der zweiten Phase der Stossbewegung werden die Arme zum Stillstehen gebracht, d. h. auf die Arme wird eine bremsende Kraft ausgeübt, welcher eine nach oben gerichtete Gegenkraft auf den Körper entspricht. Das hat zur Folge, dass eine Verminderung des Druckes auf die Wage erfolgt. Stösst man die Arme nach unten, so verläuft der Vorgang in umgekehrter Folge. Diese Druckänderungen erreichen ungewöhnlich hohe Werte; bei schnell aufeinanderfolgenden Stossbewegungen nach oben und nach unten können sie denen gleich werden, die man bei wippenden Bewegungen erhält. Wenn sich nun auch diese Druckänderungen an den Sohlen der Wahrnehmung entziehen, so kann man nicht länger dafür von den Beinen herrührende Muskel- und andere Empfindungen verantwortlich machen, die mit ihnen um den Eintritt in das Bewusstsein konkurrieren.

Versuch 8. Bei dieser Lage der Dinge schien es geboten, der Empfindlichkeit der Sohlen für Druck einige spezielle Experimente zu widmen. Es handelt sich dabei sowohl um absolute wie um Unterschiedsschwellen. Was die Unterschiedsempfindlichkeit für Druck an andern Stellen des Körpers betrifft, so liegt diese nach von SKRAMLIKS oben angeführter Monographie für Belastung bei ungefähr 3,4 % und für Entlastung bei 6,5 %. Dabei handelt es sich um Drucke zwischen 75 gr und 200 gr, also um kleine Drucke im Verhältnis zu den hier in Frage stehenden.

Ich schicke den folgenden Versuchen voraus, dass es mir nur darauf ankam, eine erste Orientierung über die Grössenordnung der Druckempfindlichkeit der Sohlen zu gewinnen. Darum war das Verfahren sehr grob. Die Versuchsperson legte sich auf ein Chaiselongue, wobei der Fuss etwas über den Rand hinausragte. Dieser war mit einem Strumpf bekleidet. Gegen den Fuss wurde nun eine Wage gedrückt, wobei der Versuchsleiter den Fuss der Versuchsperson hielt. Der Versuchsleiter liess den Druck bis zu dem beabsichtigten Maximum etwa innerhalb einer Sekunde ansteigen und dann wieder auf Null abfallen. Sowohl bei der Bestimmung der absoluten

wie der Unterschieds-Schwellen wurde die Grenzmethode angewandt. Was die absolute Schwelle angeht, so ergab sich folgendes. Je kleiner die gegen den Fuss gepresste Fläche ist, um so niedriger ist, was man erwarten konnte, die Schwelle. Ist diese Fläche etwa 1 qcm gross, so bedingt sie an den vorderen Sohlenstützpunkten ein deutliches Druckerlebnis, wenn die Wage 0,25 kg, an der Ferse, wenn sie etwa 0,3 kg anzeigt. Vergrössert man die Fläche auf etwa 100 qcm, so entsteht ein Druckerlebnis vorn bei 0,50 kg, hinten bei 0,75 kg. Übt man schliesslich an der ganzen Fusssohle einen Druck aus, so entsteht ein deutliches Druckerlebnis bei etwa 1 kg. Was die Unterschiedsempfindlichkeit angeht, so beträgt sie, ermittelt für die ganze Sohle, etwa 25 %. Wie schon gesagt, war unsere Methode sehr grob. An der Bedeutung der erhaltenen Werte ist aber doch nicht zu zweifeln. Die absolute Schwelle beträgt hier für die ganze Sohle 1 kg, in Versuch 3 liegt sie 10 bis 15 mal so hoch. Die relative Schwelle beträgt hier 25 %, nach den Versuchen 5, 6 und 7 liegt sie über 300 oder sogar 500 %. Liegt hier nicht ein unlöslicher Widerspruch vor?

Die zuletzt aufgeworfene Frage ist offenbar diktiert durch eine Einstellung in sinnespsychologischen Fragen, die man jetzt als unangebracht erkannt und zugunsten einer anderen Auffassung aufgegeben hat. Die Frage geht nämlich von der sog. Konstanzannahme aus, d. h. von der Annahme, dass derselbe Sinnesreiz stets dasselbe Sinneserlebnis zur Folge haben müsse und zwar weitgehend unabhängig von dem, was sonst im Sinnesfeld geschieht.¹ Ganz anders die gestaltpsychologische Auffassung. In Wirklichkeit gibt es niemals isolierte Erregungen, sondern immer nur solche, die mit andern, sei es dem gleichen Sinnesgebiet oder andern Sinnesgebieten angehörigen ganzheitliche mehr oder weniger durchgestaltete Komplexe bilden. So gibt es auch gar nicht Druckerregungen an den Sohlen für sich, sondern es gibt nur solche Druckerregungen eingebaut in ein sehr komplexes Erregungsfeld. Dieses

¹ DAVID KATZ: Gestaltpsychologi. Stockholm 1942.

Erregungsfeld ist anders bei aufrechter und bei horizontaler Lage des Körpers, bei relativer Ruhe oder bei Arbeit, bei Grundstellung der Füße oder bei davon abweichender Stellung. Mit jeder dieser Bedingungen ändert sich das von Druck-Muskel-Sehnen-Gelenksempfindungen und weiterhin von labyrinthären und optischen Erregungen abhängige Gesamt-Körpererlebnis. Dieses Körpererlebnis ist das Primäre, ist die umfassendste auf das Körper-Ich bezogene Gestalt. Von dieser übergreifenden Gestalt aus erhalten die in sie eingehenden Teilgestalten erst ihre Bewertung, ihre besonderen Akzente und zwar sowohl in funktioneller wie in erlebnismässiger Beziehung.

Unter welchen Umständen tragen die Erregungszustände der überhaupt in Frage kommenden Sinnesorgane zum Aufbau eines einheitlichen Körpererlebnisses bei? Sie tun das und tun das in dem Umfang, als sie subjektiviert werden. Dieselben Sinneserregungen, die das Körpererlebnis tragen, können auch objektiviert werden und helfen dann beim Aufbau der Aussenwelt: Die Gegenstände sind hart oder weich, rauh oder glatt, elastisch oder spröde, leicht oder schwer. Diese Eigenschaften werden den Gegenständen objektiv zugeschrieben. Auch ihre Wahrnehmung wird möglich durch ein Zusammenarbeiten des Druck- Muskel- Sehnen- und Gelenk-sinnes, aber die Eindrücke verbleiben nicht mehr länger in der subjektiven Sphäre. Die Objektivierung wird besonders deutlich am Fall des Gewichtes. Das Gewicht gehört einem Gegenstand zu, dieses wird als konstant erlebt und zwar weitgehend unabhängig davon, wie wir den Gegenstand heben. Wenn ich auf dem Fussboden stehe oder mich bewege, so wäre es sicher eine falsche Beschreibung des Sachverhaltes, wollte ich sagen, dass ich das Gewicht des Bodens verspüre, ich kann nicht einmal sagen, dass ich einen aktiven Widerstand des Bodens verspüre. Gewiss leistet der Boden im physikalischen Sinne Widerstand, erlebt wird dieser aber als das auf den eigenen Körper bezogene Gewicht, und das Körpergewicht macht eine wichtige Seite des totalen Körpererlebnisses aus.

Gehen wir von dem Gegensatz zwischen Subjektivierung

und Objektivierung der Eindrücke aus, so lässt sich nun sagen, dass die an den Sohlen ausgelösten Druckempfindungen in allen Versuchen von 1—7 in der subjektiven Sphäre bleiben und dass sie nur in Versuch 8 objektiviert werden. So lange ich wie in den Versuchen 1—7 in aufrechter Haltung mit dem Boden durch die Sohlen Kontakt habe, gehen die an diesen entstehenden Erregungen in das Körpererlebnis ein. In liegender Haltung erlebe ich dagegen den Druck auf die Sohlen als von aussen kommend und objektiviere ihn. Dieser bleibt an der Peripherie des Körpererlebnisses. Es ist ungefähr so, als würde ich bei aufrechter Haltung an der Stirn oder an der Hand mit einer Feder berührt. Es unterliegen dem Gesagten zufolge also auch nur die an den Sohlen bewirkten Erregungen den Galtsgesetzen, die das totale Körpererlebnis bestimmt. Für sie gilt, dass Druckerregungen der Sohle keine grosse Eindringlichkeit haben. Darum liegen die absoluten Schwellen hoch, darum vermag selbst sehr steiles Druckgeschehen sich im Gesamterlebnis nicht durchzusetzen. Die Unterschiedsschwellen sind — bezogen auf den Fall des objektivierten Druckes — erhöht.

Wenn in dieser Untersuchung gewissermassen eine Umkehrung der früher üblichen Problemstellung vorgenommen wird, wenn hier also nicht gefragt wird, in welcher Weise tragen die verschiedenen Sinneselemente zum Aufbau des Körper-Erlebnisses bei, sondern welches sind die Galtsgesetze des Körper-Erlebnisses und welcher Platz kommt in dem Ganzen den in es eingehenden verschiedenen Sinneselementen zu, so bedeutet das keineswegs eine Absage an ältere Untersuchungsmethoden und ältere Untersuchungsergebnisse. Diese bekommen nur eine andere Bewertung. Wir verwerfen also keineswegs Schwellenbestimmungen des älteren Stils, wir haben ja selbst solche durchgeführt und sie der neuen Fragestellung dienstbar gemacht. Der Satz, dass das Ganze mehr als die Summe der Teile ist, gilt auch für das Körper-Erlebnis im Verhältnis zu den in es eingehenden Elementen, er ist aber der Demonstration nicht leicht zugänglich wie das sonst, etwa bei der Melodie der Fall ist. Mehr als ein erster Ver-

such die Möglichkeit und Notwendigkeit gestaltpsychologische Betrachtungsweise auf einem neuen Gebiet in Anwendung zu bringen will diese vorläufige Mitteilung nicht sein.

Es wurde oben darauf hingewiesen, dass der Zwei-Wagen-Versuch vielleicht bei der Ermittlung von Störungen des Gleichgewichts und Änderungen des Körperschemas diagnostisch Verwendung finden kann. Alle unsere Feststellungen über die an den Sohlen entstehenden Druckempfindungen können ein gewisses Interesse für das Verständnis der Gangstörungen haben, die bei *Tabes dorsalis* auftreten. Man führt diese Störungen bekanntlich auf Schädigung der Sensibilität und zwar in erster Linie der Tiefensensibilität (Muskelsensibilität, Sherringtons Proprioceptibilität) zurück, daneben auch, wenn auch meist nicht in gleichem Masse, auf Schädigung der Berührungsempfindlichkeit der Sohlen.¹ Die eigenartigen schleudernden Bewegungen, die der Tabiker mit den Unterschenkeln ausführt, werden ja so gedeutet, dass dieser durch die ausgiebigeren Bewegungen die herabgesetzte Empfindlichkeit des Muskelsinnes zu kompensieren versucht. Die geringe Leistungsfähigkeit des Drucksinnes an den Sohlenstützpunkten, auf die alle unsere Beobachtungen hinweisen, spricht sehr dafür, dass es tatsächlich die Herabsetzung der Empfindlichkeit des Muskelsinnes und nicht des Drucksinnes ist, was die Störungen des Ganges bei *Tabes dorsalis* erklärt.

¹ KARL PETRÉN: *De organiska nervsjukdomarna. Lärobok i intern medicin.* Köpenhamn och Kristiania 1921.

Eine Untersuchung über das Vorkommen von CZERNYs Atmungsphänomen bei gesunden Kindern nebst einer Analyse der physiologischen sog. paradoxen Atmung im Kindesalter.

Von

GILLIS HERLITZ.

In den letzten 20 Jahren ist in der klinischen Literatur über Chorea minor bei Kindern oft ein Krankheitssymptom erwähnt worden, auf welches zuerst A. CZERNY aufmerksam gemacht zu haben scheint, und das dann nach ihm benannt worden ist. Dieses CZERNYsche Phänomen, eine paradoxe Atmung bei Aufforderung zum Tiefatmen, hat man als charakteristisch für die genannte Krankheit bei Kindern angesehen und gibt an, dass es nur selten in den fortgeschrittenen Fällen fehlt. Es ist mir nicht gelungen, die Originalmitteilung über die Beobachtung ausfindig zu machen, weshalb ich für die ausführlichere Beschreibung der Erscheinung auf die Hand- und Lehrbücher angewiesen war. GÖTT schildert in PFAUNDLER-SCHLOSSMANNs Handbuch der Kinderheilkunde (4. Auflage 1931, Bd. IV, S. 402) das Phänomen folgendermassen: »Schon in leichten Choreafällen fehlt oft das richtige Zusammenwirken der Interkostalmuskeln mit dem Zwerchfell bei tiefer Inspiration (CZERNY): Während sich der Thorax inspiratorisch erweitert, sinkt — bei horizontaler Lage des Kranken — das Epigastrium ein, anstatt sich infolge der Zwerchfellsaktion vorzuwölben.« Bisweilen hat man der Erscheinung auch die Bedeutung eines Frühsymptoms von diagnostischem Wert beige-

messen. So schreibt IBRAHIM in FEERS Lehrbuch (11. Aufl. 1934, S. 501): »Auf einen eigenartigen Atemtypus hat CZERNY die Aufmerksamkeit gelenkt. Bei der Aufforderung, tief zu atmen, werden die Bauchdecken wie bei einer Phrenicuslähmung nicht vorgewölbt, sondern eingezogen. Dieser veränderte Atemtypus sei mitunter ein Frühsymptom und diagnostisch verwertbar.«

Als ich in anderm Zusammenhang Hyperventilationsversuche bei gesunden Kindern im Alter von 9—11 Jahren vornahm, machte ich die Beobachtung, dass mehrere der Kinder bei den Tiefatmungen, welche unter Kontrolle stattfanden, den CZERNYSchen Atemtypus aufwiesen, wie man ihn beschrieben findet, und wie ich selbst ihn mehrfach bei Chorea an Kindern wahrgenommen habe. Ein Grund, das Vorhandensein einer Chorea bei diesen Versuchskindern zu vermuten, bestand nicht. Dieser Sachverhalt veranlasste mich zu einer Kontrolle an einer grösseren Gruppe gesunder Kinder, und da sich hierbei herausstellte, dass die paradoxe Atmung wenigstens in gewissen Altersklassen der Kinder nicht ungewöhnlich war, beschloss ich, des Phänomen und seine Verteilung in einem grossen Normalmaterial gesunder Kinder verschiedenen Alters näher zu studieren.

Das Material besteht aus sämtlichen Schülern der städtischen Volksschulen in Uppsala, und die Untersuchung erfolgte im Zusammenhang mit der jährlichen schulärztlichen Kontrolle des Gesundheitszustandes der Kinder. Das diesbezügliche Verhalten im Vorschulalter wurde an einer Anzahl Kinder des städtischen Kindergartens studiert. Das Material umfasste auf diese Weise 1893 Kinder im Alter von 5—15 Jahren. Alle Kinder waren, soweit bei der gleichzeitigen ärztlichen Untersuchung festgestellt werden konnte, physisch und psychisch gesund. (Kinder aus Hilfsklassen wurden nicht in das Normalmaterial aufgenommen.)

Im ersten Teil der Untersuchung mussten sich die Kinder (bis auf die Unterhosen) ganz entkleidet horizontal auf den Rücken auf ein Untersuchungsgestell legen, worauf sie, nachdem die gewöhnliche gleichmässige Atmung in dieser Lage

kontrolliert worden war, aufgefordert wurden, einige tiefe Atemzüge durch den Mund zu machen. Dabei wurden die Bewegungen der Brust- und Bauchwand beobachtet und die Resultate notiert. Mit + wurden die Fälle bezeichnet, in denen die Bauchdecken im Epigastrium sich während des Inspiriums so spannten oder ihre Lage so veränderten, dass das ganze Epigastrium während der genannten Atmungsphase in der Richtung nach dem Rückgrat in der Weise eingezogen wurde oder einsank, wie es für CZERNYS paradoxen Atemtypus beschrieben wird. Mit ÷ wurden die Fälle versehen, in denen die Bauchwand während des Inspiriums erschlaffte oder sich ausdehnte, so dass sich das Epigastrium so vorwölbte, wie es gewöhnlich bei erwachsenen Männern geschieht, welche ruhig in Rückenlage atmen (sog. abdominale Atmung). Die übrigen Fälle erhielten das Zeichen 0.

In der Regel war es nicht schwer, in dieser Weise den Atemtypus beim Tiefatmen, was das Epigastrium betrifft, zu bestimmen. Die mit + bezeichneten Fälle repräsentieren also die Kinder, bei denen CZERNYS Phänomen als vorhanden angesehen werden muss, d. h. die, bei denen die Probe positiv ausfiel. Bei einem Teil dieser Kinder (etwa einem Fünftel) hatte man den Eindruck, dass die Einziehung des Epigastriums während der Einatmungsphase maximal war, mit einer während des ganzen Inspiriums vorhandenen kräftigen Konkavierung des Bauchprofils. Gewöhnlich wölbte sich dabei während des Expiriums die Bauchwand vor, oft sehr beträchtlich, d. h. die Verhältnisse waren gerade umgekehrt wie die, welche man in diesem Zusammenhang gewöhnlich für zweckmässig oder physiologisch hält. Bei den übrigen Kindern der + Gruppe erreichten die Bewegungen der Bauchwand keinen so extremen Grad, aber die Einziehung des Epigastriums während des Inspiriums war doch jedenfalls unzweideutig. Die mit ÷ bezeichneten Fälle dagegen repräsentieren die Kinder, bei denen die Probe klar negativ ausfiel, d. h. bei denen CZERNYS Phänomen bestimmt für nicht vorhanden erklärt werden konnte. Bei diesen war das Bauchprofil während des Inspiriums beim Tiefatmen konvexer als während der Zwischenlagen bei gewöhnlicher ruhiger

Atmung des betreffenden Kindes. Die Verhältnisse entsprachen in diesen Fällen mit andern Worten denen, die man vom Gesichtspunkt der Zwerchfellbewegungen im allgemeinen als zweckmässig oder physiologisch anzusehen pflegt. Die mit 0 bezeichnete Gruppe endlich enthält alle die Fälle, wo der Atemtypus in dem hier fraglichen Sinne in der einen oder anderen Beziehung hinsichtlich des Epigastriums unklar war, d. h. sich nicht mit Bestimmtheit zu einer der beiden vorigen Gruppen rechnen liess. Diese Gruppe enthält also die Fälle, wo sich das Epigastrium überhaupt nicht bewegte, oder wo es während des Inspiriums »flatterte«, d. h. sich während ein und desselben Inspiriums bisweilen gegen das Rückgrat einzog, bisweilen vorwölbte — kurz alle Fälle mit unsicherem Ausschlag.

Während der Versuche konnte niemals beobachtet werden, dass das Epigastrium bei gewöhnlicher ruhiger, gleichmässiger Atmung, also vor der Aufforderung zum Tiefatmen, während des Inspiriums in der Richtung nach dem Rückgrat eingezogen wurde oder einsank. In sämtlichen Fällen hatte die Aufforderung zum Tiefatmen eine Hebung und Erweiterung des Thorax zur Folge, wobei oft auch die auxiliären Atmungsmuskeln zur Hilfe genommen wurden. Die Reihenfolge u. a. m. zwischen der Aktion der Rippenheber und der Bauchmuskeln wurde bei dem röntgenuntersuchten Teil des Materials näher studiert (siehe unten.)

Die Resultate dieser Untersuchungen sind am deutlichsten aus der Übersicht in Tab. 1 ersichtlich. Es muss als auffallend bezeichnet werden, dass die CZERNYSche paradoxe Atmung in grossem Umfang schon bei völlig gesunden Kindern vorkommt, bei denen kein Verdacht und keine Zeichen von Chorea vorliegen. In den Altersklassen 5—10 Jahre kann man mit Sicherheit feststellen, dass mindestens jedes dritte Kind bei lege artis vorgenommener Prüfung dieses Phänomen aufweist. Der Verlauf der Frequenzkurve durch die verschiedenen Altersklassen (Diagramm 1) scheint zu ergeben, dass das Phänomen mit zunehmendem Alter immer seltener wird. Vergleicht man die Frequenz in der Altersgruppe 5—10 J. mit der in der Gruppe

Tab. 1. Verteilung der Atemtypen auf die Geschlechter und Altersklassen im Gesamtmaterial.

Alter, Jahre	Knaben						Mädchen						Beide Geschlechter											
	+			0			-			+			0			-			+			0		
	Ges. An- zahl	An- zahl	%	An- zahl	%	An- zahl	Ges. An- zahl	An- zahl	%	An- zahl	%	An- zahl	Ges. An- zahl	An- zahl	%	An- zahl	%	An- zahl	Ges. An- zahl	An- zahl	%	An- zahl	%	
5—6	36	17	47,2	13	36,1	6	16,7	56	27	48,2	17	30,4	12	21,4	92	44	47,8	30	32,6	18	19,6			
7	148	78	52,7	48	32,4	22	14,9	145	62	42,8	60	41,4	23	15,8	293	140	47,7	108	36,9	45	15,4			
8	130	55	42,3	57	43,8	18	13,9	121	53	43,8	49	40,5	19	15,7	251	108	43,0	106	42,2	37	14,8			
9	113	58	51,3	42	37,2	13	11,5	114	43	37,7	62	54,4	9	7,9	227	101	44,5	104	45,8	22	9,7			
10	87	30	34,5	36	41,4	21	24,1	91	39	42,8	33	36,3	19	20,9	178	69	38,8	69	38,7	40	22,5			
11	93	21	22,6	57	61,3	15	16,1	106	24	22,6	40	37,8	42	39,6	199	45	22,6	97	48,8	57	28,6			
12	83	17	20,5	42	50,6	24	28,9	110	20	18,2	49	44,5	41	37,3	193	37	19,2	91	47,1	65	33,7			
13	86	18	20,9	42	48,9	26	30,2	95	20	21,1	18	18,9	57	60,0	181	38	21,0	60	33,1	83	45,9			
14	110	23	20,9	31	28,2	56	50,9	120	12	10,0	21	17,5	87	72,5	230	35	15,2	52	22,6	143	62,2			
15	17	1	5,9	3	17,6	13	76,5	32	5	15,6	2	6,3	25	78,1	49	6	12,2	5	10,2	38	77,6			
Insg.	903	318	35,2	371	41,1	214	23,7	990	305	30,8	351	35,5	334	33,7	1,893	623	32,9	722	38,2	548	28,9			

11—15 J., so ergibt sich auch bei Anwendung gewöhnlicher Kriterien für den mittleren Fehler, dass der Frequenzunterschied zwischen den beiden Gruppen signifikativ ist (Differenz = $25,5 \pm 2,1$ %). Es scheint, dass im Alter von 10 Jahren eine Änderung der Frequenzzahlen eintritt, welche markanter ist als in den andern hier untersuchten Lebensaltern. Der Umfang des Materials gestattet indes kaum eine sichere Äusserung in dieser Beziehung.

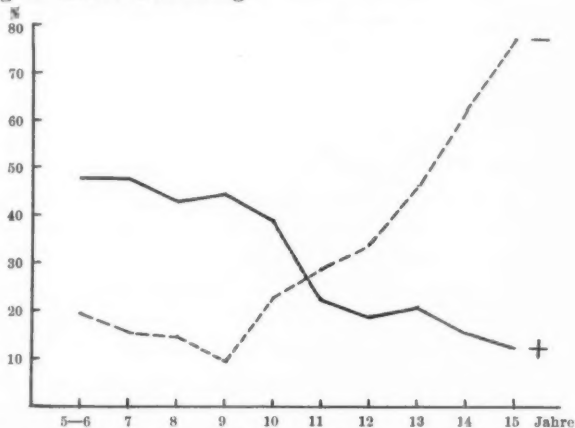


Diagramm 1. Frequenzkurven für die Kinder in verschiedenen Altern, die zur + Gruppe (ausgezogene Linie) und zur ÷ Gruppe (gestrichelte Linie) gehören.

Vergleicht man die Frequenzkurven für jedes Geschlecht getrennt (Diagramm 2), so scheint die für das Gesamtmaterial charakteristische Tendenz in beiden Kurven in gleicher Weise wiederzukehren. Die Frequenzunterschiede, welche in einigen der Altersgruppen zwischen Knaben und Mädchen vorzukommen scheinen, brauchen nirgends real zu sein (die Differenzen erreichen nirgends das 2,5-fache des mittleren Fehlers). Die paradoxe Atmung ist mit andern Worten in grossen und ganzen bei Knaben und Mädchen in allen geprüften Altersklassen gleich häufig, und für jedes der Geschlechter für sich gilt bei Berechnung des mittleren Fehlers das oben Gesagte, dass nämlich das Phänomen in den untersuchten Abschnitten

des Kindesalters in den jüngeren Altersklassen häufiger ist als in den älteren.

Für den Atemtypus, welcher hier mit \div bezeichnet ist, verteilen sich die Prozentwerte in den verschiedenen Altersklassen des Materials so, dass die Kurve im wesentlichen wie ein Spiegelbild der Verteilungs-kurve für den Atemtypus der $+$ Gruppe aussieht (Diagramm 1). Die Abweichung von dem

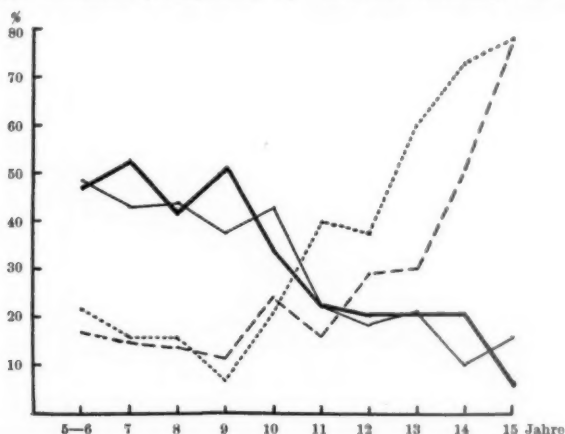


Diagramm 2. Frequenzkurven für jedes Geschlecht der Kinder, die zur $+$ Gruppe (ausgezogene Linien; dicke Linie Knaben, dünne Linie Mädchen) und zur \div Gruppe (gestrichelte Linie Knaben, punktierte Linie Mädchen) gehören.

gleichmässigen Verlauf der Kurve von niedrigeren zu höheren Werten auf der Ordinate, welche an einer Stelle (Alter von 9 Jahren) vorliegt, ist wahrscheinlich durch Zufall bedingt. Der Frequenzunterschied zwischen den jüngeren (5—10 J.) und den höheren (11—15 J.) Altern ist indes real ($-29,8 \pm 2,1\%$). Das letztere gilt auch, wenn man die Verhältnisse für jedes Geschlecht getrennt untersucht (Diagramm 2). Vergleicht man die Frequenzverteilung bei den beiden Geschlechtern, so ergibt sich indes ein markanter Unterschied in den Altersgruppen 11—15 J., während für die jüngeren Altersklassen kein Unterschied nachweisbar ist. Die Mädchen zeigen nämlich in dem

genannten Alter deutlich häufiger abdominalen Atemtypus bei willkürlichem Tiefatmen als die Knaben ($\text{Diff.} = 19,9 \pm 3,3 \%$).

Wenn die Kinder im Stehen untersucht wurden, wurde die paradoxe Atmung weniger oft beobachtet als im Liegen. Bei der Mehrzahl der Kinder, bei denen die Erscheinung im Liegen stark ausgesprochen war, bestand indes der paradoxe Atemtypus im Stehen unverändert fort. Liess man die Kinder im Liegen etwa 1 Minute weiter tiefe Atemzüge machen, so änderte sich der anfangs bei ihnen beobachtete Atemtypus nicht.

Es erschien auch von Interesse festzustellen, ob der Atemtypus, den die Kinder bei der Untersuchung aufwiesen, bloss temporärer Natur war, oder ob er bei jedem Kinde bei Nachprüfung einige Zeit später unverändert wiederkehrte. Um dies zu ermitteln, wurden die Versuche nach 19—24 Tagen bei 47 der Kinder (22 Knaben und 23 Mädchen) wiederholt. Die nachgeprüften Kinder waren alle zehnjährig. Die Nachprüfung erfolgte ohne Kenntnis der individuellen Resultate der ersten Prüfung, und die Registrierungen wurden später verglichen. Es ergab sich, dass von den 20 Kindern, die auf Grund der ersten Prüfung zur + Gruppe gehörten, bei der zweiten 14 nach wie vor mit +, 4 mit 0 und 2 mit \div registriert worden waren. Die entsprechenden Ziffern für die 8 Kinder der \div Gruppe waren bei den Nachprüfungen: 1 in der + Gruppe, 1 in der 0-Gruppe und 6 in der \div Gruppe. Man darf also sagen, dass die Kinder bei der zweiten Prüfung zum überwiegenden Teil denselben Atemtypus aufgewiesen haben, der bei der ersten Prüfung festgestellt worden war.

Dass aber doch Änderungen des Atemtypus nach so kurzer Zeit vorgekommen sind, darf vielleicht als Beweis dafür gelten, dass wenigstens bei diesen Kindern dem Phänomen keine tieferen, systematisch wirkenden Ursachen zugrunde lagen, sondern dass zufällige Momente oder gelegentliche, schwerer zu kontrollierende Faktoren anderer Art für die Bewegungen entscheidend waren, die das Epigastrium im einzelnen Falle bei der Aufforderung zum Tiefatmen ausgeführt hat. Dass der Füllungsgrad des Bauches bei den Kindern eine Rolle gespielt hätte, konnte nicht beobachtet werden; das Gleiche gilt von

dem Druck gewöhnlich ansitzender Kleider (vgl. die alte Auffassung, dass das Korsett die Ursache des überwiegend thorakalen Atemtypus bei Frauen sei). Möglicherweise hat die Dicke der Bauchdecken einen Einfluss ausgeübt, denn man hatte bei den Untersuchungen den Eindruck, dass die Kinder mit stärkerem Fettpolster in fast allen Altersklassen mehr zu abdominalem Atemtypus neigten. Die Bedeutung dieses Faktors liess sich indes bei dem Material nicht zahlenmässig nachweisen. Für eine Umkehrung des Atemtypus von + auf ÷ oder umgekehrt nach Verlauf von bloss einigen Wochen kann ja das Fettpolster jedenfalls kaum entscheidend gewesen sein.

Die Vermutung liegt nahe, dass die Intensität, mit der die Kinder die Aufforderung zum Tiefatmen befolgten, für die Bewegungen des Epigastriums von Bedeutung gewesen sein könnte. Man könnte solchenfalls annehmen, dass ein plötzliches, heftiges Inspirium in höherem Grade als ein langsamer, tiefer Atemzug eine Einsaugung des Epigastriums gegen das Rückgrat bewirkt. Die Voraussetzung hierfür würde sein, dass die Thoraxmuskulatur rascher als das Zwerchfell auf gleichzeitige Impulse reagiert, oder auch, dass die Thoraxmuskulatur während des Inspiriums die Oberhand über das Diaphragma gewinnt, ganz einfach, weil sie stärker ist. Der Effekt würde sein, dass das Zwerchfell bei jedem heftigen und tiefen willkürlichen Inspirium, wenigstens anfangs, in den Thorax hinaufgesaugt würde. Es wäre vielleicht auch nicht undenkbar, dass das Zwerchfell bei Kindern bei einem plötzlichen, heftigen Inspirium infolge der relativen Weichheit der Brustkorbwand in den fraglichen Altern als aktiver Inspirationsmuskel in grösserem oder geringerem Umfang abgekoppelt werden könnte. Das Zwerchfell hat seinen Ansatz ja auf der Innenseite der unteren, weicheren Thoraxpartien, und man könnte sich deshalb denken, dass eine plötzliche, kräftige Kontraktion desselben die Thoraxwandungen einander nähern und so den Brustkorbraum verengern könnte. Indes ist die Wirkung des Zwerchfells auf die unteren Thoraxwandungen unter physiologischen Verhältnissen eine andere. Teils hebt es bei seinem inspiratorischen Herabsteigen die unteren Rippen, wobei sich diese

infolge der Konstruktion der Rippengelenke und des Verlaufes der Rippen nach vorn unten auswärts biegen, so dass sich die untere Brustapertur erweitert, teils drückt es von oben auf die obersten Baucheingeweide, was zur Folge hat, dass diese seitlich ausweichen und die anliegenden Thoraxwandungen nach aussen pressen. Diese Wirkungen werden teils dadurch ermöglicht, dass der Zug des Zwerchfells an der Thoraxwand an seiner Ansatzstelle in so gut wie rein kranialer Richtung erfolgt, teils dadurch, dass der transversale Durchmesser des Brustkorbs in mittlerer Atmungslage an der unteren Brustapertur kleiner ist als ein Stück weiter oben. (Der Brustkorb hat also, auch in den Altern, um die es sich hier handelt, eher Tonnen- als Glockenform.) Es ist deshalb nicht wahrscheinlich, dass man die relative Weichheit des Thorax bei gewissen Kindern für eine inspiratorische Erschlaffung des Zwerchfells mit begleitender Einziehung des Epigastriums verantwortlich machen kann. Was wiederum die Möglichkeit anlangt, dass die Thoraxmuskulatur rascher als das Zwerchfell auf gleichzeitige Impulse bei heftigem, tiefem Einatmen reagiert, so ist es ja bekannt, dass die Kontraktion des Diaphragmas nicht als eine einfache Muskelzuckung zu betrachten ist. Sie dauert nämlich 4- bis 8-mal länger als eine solche und ist nach MARCKWALD als eine tetanische Bewegung von kurzer Dauer aufzufassen. Mosso hat auch an Erwachsenen bei gewöhnlicher ruhiger Atmung in Rückenlage die Dauer der Erweiterung des Brustkastens auf $\frac{2}{12}$, die der Hebung des Bauches dagegen auf $\frac{8}{12}$ der ganzen respiratorischen Evolution bestimmt. Unter solchen Umständen würde es vielleicht nicht fernliegen, eine solche Ursache für die Einziehung des Epigastriums bei einem raschen und tiefen Inspirium anzunehmen. Indes ist hier daran zu erinnern, dass es sich in den Fällen, wo ich eine paradoxe Atmung als vorliegend erachtet habe, um eine Einziehung des Epigastriums während des ganzen Inspiriums, nicht nur bei dessen Beginn, gehandelt hat. In diesem Zusammenhang wird auch die bereits oben berührte Frage aktuell, ob die Rippenheber bei dem raschen und tiefen Inspirium die Oberhand über das schwächere Zwerch-

fell gewinnen, so dass dieses während des ganzen Inspiriums in den Thorax emporgesaugt ist. Man hat nämlich unter anderm bei Stenosezuständen in den Luftwegen beobachtet, dass die Rippenheber als inspiratorisch wirkende Einheit bedeutend stärker sind als das Zwerchfell. Es liesse sich z. B. auch denken, dass der dünnere und weichere Larynx der jüngeren Kinder bei einem heftigen Inspirium infolge Einsaugung der Larynxwände dem Luftstrom grösseren Widerstand leistet (vgl. die inspiratorischen Stenosegeräusche im Larynx beim Schreien mancher Neugeborenen), oder dass die jüngeren Kinder in grösserem Umfang versucht haben, durch die Nase zu atmen — alles Umstände, welche mitwirken würden, um das willkürliche tiefe Einatmen zu einer Art unbewussten MÜLLERSchen Versuch zu machen. Falls die Kinder, welche die auxiliären Atemmuskeln beim Inspirium anwenden und also der Aufforderung zum Tiefatmen maximalen Effekt geben wollen, häufiger paradoxe Atmung bekommen als die andern — was an dem Material nicht nachgewiesen werden konnte, unter anderm weil es schwierig ist, im Einzelfall zu entscheiden, welche Atemmuskeln mitbeteiligt sind und welche nicht — so könnte dies vielleicht auch als eine Stütze für die Annahme aufgefasst werden, dass der paradoxen Atmung der Kinder die Intensität der heftigen Inspirationsbewegung zugrunde liegt. Indes widerspricht einer solchen Erklärung des Phänomens schon die Tatsache, dass die Kinder in demselben Umfang paradoxe Atmung bekommen, wenn sie zu Beginn der Tiefatmungsversuche aufgefordert werden, langsam zu atmen, wie wenn sie selbst das Tempo bestimmen dürfen. Ausserdem scheint MÜLLERS Versuch nicht in einer paradoxen Bewegung (inspiratorischen Hebung) des Zwerchfells bei ungeschädigter Kontraktionskraft des Zwerchfelmuskels zu resultieren (JAMIN), wenn seine Lage anfangs normal ist.

Bei dem obigen Gedankengang über den Mechanismus der paradoxen Atmung wurde von der Voraussetzung ausgegangen, die in der pädiatrischen Literatur zum Ausdruck kommt, dass die beobachtete Bewegung des Epigastriums auch die Bewegung des Zwerchfells bei den Kindern widerspiegelt, welche CZERNYS

Phänomen aufweisen, d. h. dass die Einziehung des Epigastriums immer mit einer Erschlaffung oder Hebung des Zwerchfells verbunden ist oder geradezu hierauf beruht. Da diese Frage ein näheres Studium erfordert, habe ich eine Reihe Röntgenuntersuchungen an einem Teil des Materials vorgenommen. Die Kinder wurden auf den Rücken gelegt, und nachdem die Bewegungen der Bauchwand nach Aufforderung, tiefe Atemzüge zu machen, in der oben angegebenen Weise beobachtet worden waren, wurden die Bewegungen des Zwerchfells bei Tiefatmung unter Durchleuchtung studiert. Als Ausgangsstellung für die Bewegung des Zwerchfells bei dem tiefen Inspirium wurde seine Lage bei gewöhnlicher ruhiger, gleichmässiger Atmung betrachtet, wo die Exkursionen im allgemeinen ziemlich klein waren. Als feste Vergleichspunkte dienten die knochendichten Schatten der Wirbelkörper, die leicht durch den Herzschatten wahrgenommen werden konnten. Der so röntgenkontrollierte Teil des Materials umfasst 346 Kinder im Alter von 5—13 Jahren (163 Knaben und 183 Mädchen). Die Verteilung auf die Lebensalter ergibt sich aus Tab. 2. Da

Tab. 2. Das Verhalten des Zwerchfells während der Röntgendurchleuchtung.

Alter, Jahre	Ges. Anzahl	Anzahl Fälle, wo der Zwerchfellschatten inspiratorisch		
		steigt	stillsteht (oder unsicherer Ausschlag)	sinkt
5—6	73	11	5	57
7	118	11	13	94
8	23	1	3	19
9	31	0	3	28
10	50	1	4	45
11	28	0	2	26
13	23	0	1	22
Insg.	346	24	31	291

keine merklichen Unterschiede im Verhalten des Zwerchfells zwischen Knaben und Mädchen beobachtet werden konnten, wurden beide Geschlechter zu einem Material vereinigt. Die prozentuale Verteilung der früher mit 0, + und \div bezeichneten Typen der Epigastriumbewegungen beim Tiefatmen zeigte in den verschiedenen Lebensaltern gute Übereinstimmung mit der im Gesamtmaterial. Die groben zahlenmässigen Ergebnisse der Röntgenuntersuchung sind aus der Tabelle ersichtlich.

Es ist auffallend, dass trotz der grossen relativen Anzahl von Kindern der + Gruppe in der Untersuchungsserie nur eine geringe Anzahl der Kinder steigenden Zwerchfellschatten auf dem Röntgensschirm bei tiefem Inspirium zeigte. Die Kinder, welche zur 0- und zur \div Gruppe gehörten, zeigten bei der Durchleuchtung sämtlich einen inspiratorisch sinkenden Zwerchfellschatten oder, in einigen wenigen Fällen, unsicheren Ausfall. Von den Kindern der + Gruppe zeigte der grössere Teil, nämlich 66,4 %, sinkenden Zwerchfellschatten beim Inspirium, 13,9 % stillstehenden Schatten oder unsicheres Ergebnis und bloss 19,7 % einen inspiratorisch steigenden Schatten. Alles dies gilt, wie gesagt, für die Inspirationsbewegungen nach Aufforderung zum Tiefatmen. Es ist daran zu erinnern, dass bei einem tiefen Inspirium die Hebung der Rippen auch die Ansatzpunkte des Zwerchfells an der Thoraxwand mit sich zieht, weshalb das Zwerchfell sich hebt, ohne dass eine Änderung seines Kontraktionszustandes eintreten braucht. Um so bemerkenswerter ist es, dass so oft eine wirkliche Senkung in kaudaler Richtung aus der oben angegebenen Ausgangslage bei dem Zwerchfellschatten der Kinder der + Gruppe wahrgenommen wurde. Es ist mit andern Worten klar, dass die Einziehung des Epigastriums gegen das Rückgrat beim Inspirium bei der Mehrzahl der Kinder mit einer gleichzeitigen augenfälligen Kontraktion des Zwerchfells einherging. Gewöhnlich war dabei die Zwerchfellexkursion jedoch bedeutend kleiner als in den Fällen, wo die Kinder zur \div Gruppe gehörten. Im letzteren Falle fand nämlich eine erhebliche Senkung des Zwerchfells bei dem tiefen Inspirium statt, so dass auch das Centrum tendineum nach unten wanderte, was einen Zug an

Herzbeutel zur Folge hatte (das Centrum tendineum ist am Perikard angewachsen), so dass der Herzschatten schmaler und länger wurde.¹ Bei den Kindern der + Gruppe wurde also eine so ausgesprochene Senkung des Zwerchfells nicht beobachtet. In der Regel flachten sich bei ihnen nur die Zwerchfellskuppen ab und senkten sich, aber es ist auch vorgekommen, dass eine leichte Senkung des Centrum tendineum mit sich verschmälerndem Herzschatten trotz einem tief und anhaltend eingezogenen Epigastrium konstatiert werden konnte. — Die Kinder, die einen steigenden Zwerchfellschatten bei der Tiefatmung aufwiesen, waren so gut wie immer solche, bei denen der Bauch in seiner Gesamtheit während des Inspiriums maximal konkaviert zu sein schien. Es scheint auch, dass diese Fälle vorzugsweise in den jüngsten Altersklassen vertreten waren. Vergleicht man nämlich in der + Gruppe das Alter 5—7 Jahre mit dem von 8—13 Jahren in bezug auf die relative Häufigkeit von Fällen mit inspiratorisch steigendem Zwerchfellschatten, so erhält man einen statistisch sichergestellten Unterschied ($17,7 \pm 5,3 \%$) zwischen den beiden Altersgruppen zugunsten der ersteren.

Es ist nun zu entscheiden, ob dem auf dem Röntgenschirm beobachteten inspiratorischen Steigen des Zwerchfellschattens bei den Kindern auch ein wirkliches Hinaufsaugen des Zwerchfells in den Thorax, d. h. eine wirkliche paradoxe Bewegung des Diaphragmas, entspricht. Es ist bekannt, dass bei muskelkräftigen schlanken jungen Leuten gelegentlich ein inspiratorisches Emporsteigen der Zwerchfellskuppen auf dem Röntgenschirm bei ausgiebiger und überwiegender Brustatmung wahrgenommen werden kann, wobei auch die Bauchdecken eingezogen werden. Dies gilt wenigstens für die stehende Stellung, bei Rückenlage soll das Phänomen unter normalen Verhält-

¹ Es ist vielleicht darauf hinzuweisen, dass diese Verschmälerung des Herzschattens bei der Senkung des Centrum tendineum nur für den links von der Mittellinie gelegenen Teil des Herzschattens gilt. Rechts von der Mittellinie wird der Herzschatten beim Einatmen infolge des inspiratorischen Blutzufusses nach dem rechten Vorhof breiter, worauf bereits LAURELL aufmerksam gemacht hat.

nissen kaum beobachtet worden sein (JAMIN). Bei frontalem Strahlengang enthüllt sich indes diese paradoxe Zwerchfellaktion als eine pseudoparadoxe Bewegung: das Zwerchfell wird beim Inspirium nicht in den Thorax hinaufgesaugt, sondern

Proc. spin. vert. CVII.

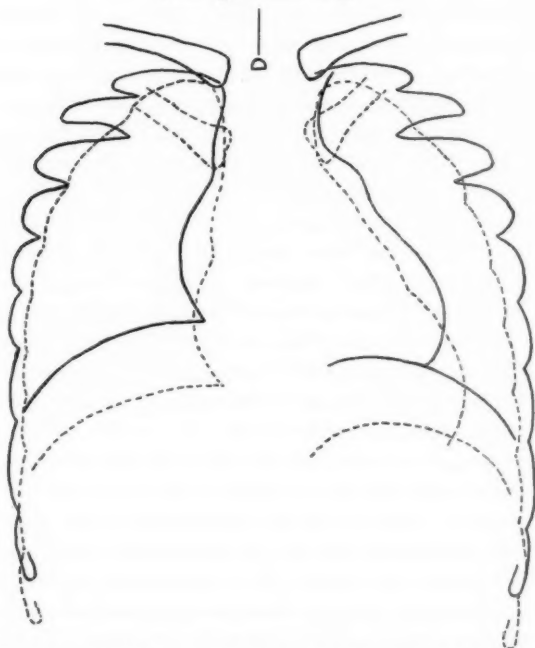


Abb. 1. 6jähriges Mädchen. Willkürliche Tiefatmung in Rückenlage, In- und Expirium (stillstehende Röhre und Patientin in derselben Lage). Fokus-Film-Abstand 1,6 m. Ausgezogene Linie Inspirium, gestrichelte Linie Expirium.

kontrahiert und senkt sich im dorsalen Abschnitt, während sich der ventrale Abschnitt zusammen mit den vorderen Teilen des Brustkorbs passiv hebt. Dieser ventrale Teil des Zwerchfells ist es, der in der Inspirationsphase bei dorsoventraler Strahlenrichtung schattenrandständig wird. Die konturbildenden Zwerchfellpartien verschieben sich also bei der Inspiration infolge der starken Hebung des Brustkorbs immer mehr in

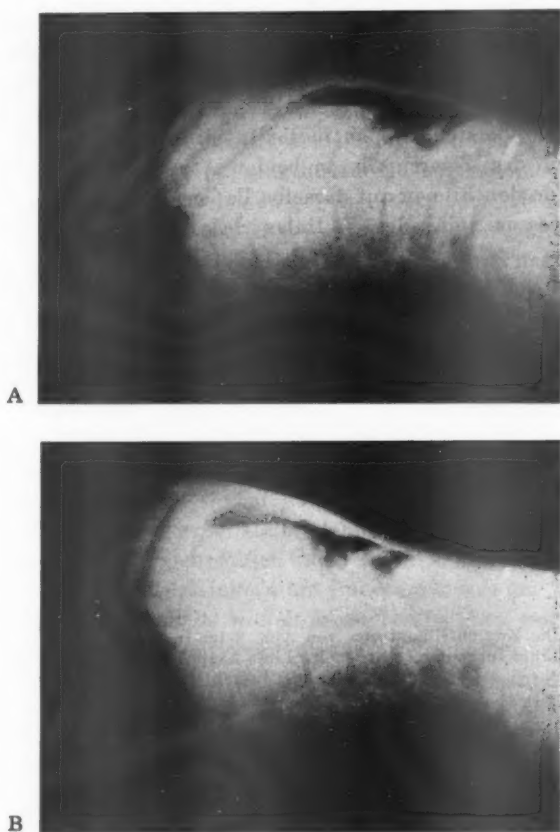


Abb. 2. Dasselbe Mädchen wie auf Abb. 1. Willkürliche Tiefatmung in Rückenlage. A Expirium, B Inspirium (stillstehende Röhre und Patientin in derselben Lage). Fokus-Film-Abstand 1,25 m.

ventraler Richtung, und diese Verschiebung täuscht das Emporsteigen des Zwerchfells oder seine Hinaufsaugung in den Thorax vor.

Abb. 1 zeigt die Konturen des Brustkorbs und des Zwerchfells bei einem tiefen Inspirium und Expirium in Rückenlage

bei einem der Kinder (einem 6jährigen Mädchen), wo die inspiratorische Einziehung des Epigastriums mit einem Steigen des Zwerchfellschattens verbunden war. Die Konturen der Aussenseiten der Rippen (nebst Teilen der Ober- und Unterseiten der obersten Rippen in der Inspirationsphase) sowie die Oberseite des Zwerchfells in beiden Atmungsphasen wurden direkt von den Filmen auf dasselbe Papier durchgepaust, wobei der Processus spin. des 7. Halswirbels als fester Vergleichs-

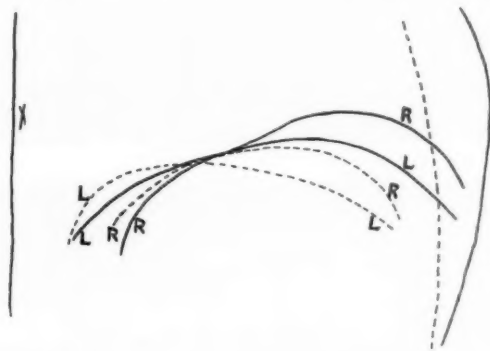


Abb. 3. Die Zwerchfellkonturen von Abb. 2 im In- und Expirium. Ausgezogene Linie Inspirium, gestrichelte Linie Expirium. R = rechtes Zwerchfell, L = linkes Zwerchfell.

punkt diene. Das Bild zeigt, dass der Zwerchfellschatten während der Inspirationsphase beträchtlich gestiegen ist. Bei Untersuchung in frontaler Strahlenrichtung (Abb. 2) ergibt sich indes, dass sich das Zwerchfell während der Inspiration in seinen dorsalen Teilen merklich zusammengezogen und gesenkt hat, während sich die ventralen Partien trotzdem zusammen mit dem Thorax stark gehoben haben. Das Diaphragma hat sich, kann man sagen, ungefähr wie eine Wippe bewegt. Das Diagramm in Abb. 3 (in gleicher Weise hergestellt wie bei Abb. 1; eine auf der Haut in der Mittellinie des Rückens im Niveau des 8.—9. Brustwirbels befestigte Bleimarke diene als fixer Vergleichspunkt) gibt die respiratorischen Verschiebungen der beiden Zwerchfelloberflächen, der

linken und der rechten, anschaulicher wieder. Ob überhaupt eine aktive Senkung der ventralen Zwerchfellpartien während des Inspiriums erfolgt ist, lässt sich nach den Bildern schwer entscheiden; jedenfalls war sie vermutlich relativ gering. Teils muss ja die Retraktionskraft der Lunge bei einer so kräftigen Hebung des Brustkorbs sehr bedeutend zugenommen haben, was der Zwerchfellsenkung entgegengewirkt hat, teils ist durch die erhebliche inspiratorische Verlängerung der Durchmesser in den unteren Thoraxabschnitten die Gewölbeform des Zwerchfells immer mehr ausgeglichen worden, besonders in den ventralen Partien, weshalb eine Zwerchfellkontraktion hier kaum eine grössere Diaphragmasenkung herbeigeführt haben kann. — Alles in allem dürfte man jedenfalls sagen können, dass trotz des kräftigen Steigens des Zwerchfellschattens in dorso-ventraler Strahlenrichtung von einer wirklichen paradoxen Diaphragmabewegung, einer Einsaugung des Zwerchfells in die Thoraxhöhle, in diesem Falle sicher nicht die Rede sein kann. Es besteht wohl kaum Grund zu der Annahme, dass es sich in den übrigen Fällen anders verhält. Wahrscheinlich hat es sich bei allen Kindern um eine pseudoparadoxe Zwerchfellbewegung gehandelt, wie sie oben beschrieben wurde.

Nachdem festgestellt worden ist, in welchem beträchtlichen Grade sich die vorderen Partien des Brustkorbs während eines willkürlichen Inspiriums in Rückenlage bei den Kindern heben können, stellt sich die Frage ein, ob vielleicht diese Thoraxhebung allein, direkt oder indirekt, für die gleichzeitige Einziehung des Epigastriums verantwortlich sein kann. Es würde sich solchenfalls am ehesten um eine Epigastriumbewegung von rein passiver Natur handeln, hervorgerufen durch den direkten Zug seitens des Thorax. Zu bemerken ist hier, dass sich die Rippen um so mehr heben und die vordere Bauchwand sich um so mehr verlängert, je tiefer der Kopf bei Rückenlage liegt. Die Kinder hatten bei den Versuchen ein Keilkissen unter dem Kopf, welches diesen ungefähr 5 cm von der horizontalen Unterlage hob. Natürlich lässt sich in vielen Fällen sehr schwer entscheiden, ob die Einziehung des Epigastriums während des tiefen Inspiriums passiv oder aktiv

war, aber wenigstens in einem Teil der Fälle konnte festgestellt werden, dass die Bewegung ausgesprochen aktiv war, da sichtbare kräftige Muskelwülste im Epigastrium auftraten und die Bauchwand sehr hart gespannt wurde. Man kann sich auch sehr schwer eine maximale Konkavierung der Bauchwand in ihrer Gesamtheit als einen Effekt der passiven Dehnung in diesem Fall denken. Die letztere dürfte deshalb keine grössere Rolle für die hier erörterte Frage gespielt haben. Indes muss eine kräftige Hebung des Thorax auf einem anderen, indirekten Wege eine inspiratorische Einziehung der Bauchdecken herbeiführen können. Wenn sich der Brustkorb stark hebt, wie auf Abb. 2, erweitert sich nämlich nicht nur die Thoraxhöhle, sondern in beträchtlichem Grade auch der obere Teil der Bauchhöhle, während sich die letztere gleichzeitig im Ganzen etwas verlängert. Die oberen Teile der Bauchhöhle erhalten also beim Inspirium eine vermehrte Menge Eingeweide, und schon allein aus diesem Grunde muss die Bauchwand gegen das Rückgrat einsinken (falls nicht grössere Gasmengen in Ventrikel und Därmen die Volumenvergrösserung kompensieren, indem sie sich erweitern). Den negativen Druck, der bei starker Hebung des Brustkorbs im vorderen oberen Teil der Bauchhöhle entsteht, kann eine mässige aktive Zwerchfellsenkung nicht ausgleichen, und es ist auch wohl anzunehmen, dass es in zahlreichen Fällen vielmehr die Muskulatur der Bauchwand ist, die durch ihre Zusammenziehung zur Ausgleichung dieses negativen Druckes beiträgt. Ob es sich dann immer um eine aktive Mitwirkung der Bauchmuskeln oder manchmal lediglich um eine passive Einsaugung der Bauchdecken handelt, lässt sich ja nicht in allen Fällen objektiv beurteilen und ist in dem hier erörterten Zusammenhang auch nicht von grundsätzlicher Bedeutung. Man beachte auf Abb. 2. wie die starke Einziehung der Bauchwand während des Inspiriums mit einer Gegenbewegung von der Rückenseite, einer gesteigerten Lumballordose, kombiniert ist, welche dazu beigetragen hat, den Bauchraum unten zu verkleinern und die Baueingeweide nach oben zu verlagern (vgl. die Lage der Magenblase beim In- und Expirium). — Meiner

•

Ansicht nach ist es der hier geschilderte Mechanismus, welcher in erster Linie der Einziehung der Bauchwand bei dem tiefen, willkürlichen Inspirium der Kinder zugrunde liegt.

Nach dieser Annahme bleibt indes die Frage, weshalb die Thoraxmuskulatur in den fraglichen Lebensaltern und unter den gegebenen Versuchsbedingungen in dieser Weise gegenüber dem Zwerchfell in den Vordergrund zu treten scheint, während sie dies in späteren Jahren nicht oder wenigstens bei weitem nicht in demselben Umfang tut. Dass eine Verschiedenheit des Stärkeverhältnisses der Thoraxmuskulatur und des Zwerchfells zwischen den jüngeren und den älteren Kindern bestehen sollte, ist ja kaum wahrscheinlich. Ebenso wenig ist wohl anzunehmen, dass die Rippenheber irgendwie im Vergleich mit dem Zwerchfell bei den jüngeren Kindern eine grössere Wirkung auf das Respirationsvolumen haben können als bei den älteren. Dagegen muss man mit der Möglichkeit rechnen, dass die jüngeren Kinder infolge eines beweglicheren Brustkorbs bei einer kräftigen Inspirationsbewegung im allgemeinen die vorderen Thoraxpartien höher heben, als die älteren. Die Exkursionsunterschiede können indes in dem begrenzten Altersabschnitt, um den es sich hier handelt, nur sehr klein sein und jedenfalls nicht ausreichen, um zu erklären, weshalb man bei der Prüfung in derselben Alterklasse bei dem einen Kind einen ausgesprochen paradoxen und bei dem andern einen ausgeprägt abdominalen Atemtypus findet. Es müssen andere, tiefere Ursachen sein, welche bewirken, dass in dem einen Fall die thorakale Muskulatur, im andern das Zwerchfell die Inspirationsbewegung beherrscht. Wir haben deshalb noch die Möglichkeit einer Verschiedenheit der Innervationsart zu untersuchen, und hierbei liegt es wohl am nächsten, an eine Koordinationsstörung der Innervation der Atemmuskeln von der Art zu denken, wie sie in andern Nervenbereichen unter pathologischen Verhältnissen am besten bei Chorea bekannt und beobachtet ist. Nach FOERSTER besteht die Koordinationsstörung bei dieser Krankheit in einem gestörten Gleichgewicht im Zusammenspiel der Hauptagonisten und der agonistischen Synergisten bei der willkürlichen Ausführung einer Bewegung.

Beim Faustschluss normaler Personen z. B. treten nicht bloss die Fingerbeuger (die Hauptagonisten) in Funktion, sondern regelmässig auch die Handstrecker (die agonistischen Synergisten), welche letztere also die Wirkung der Hauptagonisten zweckmässig unterstützen. Die Innervation der Synergisten wird durch eine Art Reflexmechanismus gesichert. Von den sich kontrahierenden Hauptagonisten leiten nämlich zentripetale Bahnen auf verschiedenen Wegen (Reflexkollateralen, die aufsteigende Kleinhirnseitenstrangbahn usw.) zu den spinalen und zerebralen Ganglienzellen der Synergisten. Bei einer Leitungsunterbrechung dieser Bahnen wird die Innervation der Synergisten mangelhaft oder bleibt ganz aus. Die Stellen für das Leitungshindernis bei Chorea sind nach FOERSTER das Kleinhirn und die Bindearme. Die Leitungsunterbrechung betrifft dann auch eine Reihe hemmender Impulse in denselben Bahnen, was zur Folge hat, dass bei Chorea die ursprünglichen Bewegungsimpulse für eine gewisse Muskelgruppe nach ganz andern Muskelgruppen ausstrahlen, wodurch unabsichtliche und unzweckmässige Mitbewegungen herbeigeführt werden. Ein perfektes Fungieren des gesamten Koordinationsmechanismus unter normalen Verhältnissen setzt für die meisten komplizierteren Bewegungen eine nicht geringe Übung im frühesten Kindesalter voraus.

Falls eine Funktionsstörung dieses Koordinationsmechanismus bei einigen der hier untersuchten Kinder vorliegen sollte, müsste sie in diesen Fällen von »physiologischer« Art sein und auf einer ungenügenden Einübung der Bewegung beruhen. Auffallend ist ja auch, dass die Erscheinung um so häufiger ist, je jünger die Kinder sind. A priori könnte es vielleicht unwahrscheinlich erscheinen, dass die vollständige Koordination der Atembewegungen bis zur Erreichung vollen Effekts beim Inspirium bei einer verhältnismässig grossen Anzahl gesunder Kinder erst in der späteren Hälfte des Kindesalters (und selbst dann kaum bei allen Kindern) eintreten sollte. Die vollständige Koordination von sicher noch komplizierteren Bewegungen (Sitzen, Gehen, Sprechen) ist ja dann gewöhnlich seit langem erworben. Ferner kann man es viel-

leicht für eigentümlich halten, dass es sich gerade um die rhythmische Mitwirkung des Zwerchfells bei der Atmung handelt, welche hier zentral wird, und nicht um die der Thoraxmuskulatur, da man weiss, dass schon die Neugeborenen so gut wie ausschliesslich auf die Zwerchfellatmung für den Luftaustausch in den Lungen angewiesen sind. Bei diesen Kindern sind nämlich die regulären Rippenheber (die *Mm. intercostales externi* sowie die *Mm. intercartilaginei*) als Atemmuskeln durch den so gut wie horizontalen Verlauf der Rippen ausser Spiel gesetzt, was ja eine Volumenvergrösserung im Thorax durch Hebung der Rippen unmöglich macht (MAYR, ferner ECKSTEIN und ROMINGER u. a.). Indes hat man sich hier zu erinnern, dass die Aktion der Atemmuskeln normaliter in ganz anderer Weise stimuliert wird als die von anderer quergestreifter Muskulatur. Während die Kontraktionen im letzteren Fall überwiegend durch bewusste Willensimpulse vom Grosshirn reguliert werden, gehen ja die gewöhnlichen Impulse für die Atemmuskulatur von einem tiefer liegenden Zentrum, dem Respirationszentrum in der *Medulla oblongata*, aus, dessen Tätigkeit nichts mit dem Willen zu tun hat. Eine Tiefatmung auf direkte Aufforderung ist also an und für sich nicht mit jeder beliebigen andern Bewegung vergleichbar, die auf Befehl ausgeführt wird. Bei der willkürlichen Tiefatmung treten neue, impulserteilende Zentren in Funktion, und die Möglichkeit von Koordinationsschwierigkeiten — sowohl in bezug auf die Innervation der Synergisten als hinsichtlich der Hemmung der Irradiation — dürfte vielleicht unter solchen Umständen nicht so fern liegen.

Für die nähere Analyse dieser Frage ist es vor allem von Interesse zu erfahren, welche Bewegungen das Epigastrium bei den Kindern mit paradoxer Atmung macht, wenn die Tiefatmung nicht willkürlich, d. h. nicht durch direkte Impulse des Grosshirns bedingt, sondern von solcher Art ist, dass die Impulse von der gewöhnlichen Reizquelle in der *Medulla oblongata* ausgehen. Man muss mit andern Worten die Kinder in einem Zustand beobachten, wo sie aus »physiologischen« Gründen tief atmen, als es eine direkte Aufforderung ist. Zu

diesem Zweck wurden die Bewegungen der Bauchwand bei einer Anzahl Kinder studiert, die durch Dauerlauf in einen Zustand von Dyspnoe versetzt worden waren. Die Versuchsanordnungen waren dieselben wie die für das Gesamtmaterial. Die Kinder mussten erst in Rückenlage auf Aufforderung tief atmen, wobei die Bewegungen des Epigastriums registriert wurden; hierauf liess man sie 5—10 Minuten in einer Turnhalle laufen, bis sich ausgesprochene Dyspnoe einstellte. Unmittelbar danach ruhten sie sich in Rückenlage aus, wobei die Epigastriumbewegungen von neuem studiert wurden, ohne dass sich die Kinder beobachtet fühlten. Auf diese Weise wurden 146 Kinder (73 Knaben und 73 Mädchen) untersucht. Alle waren zehnjährig. Bei der willkürlichen Tiefatmung wurde festgestellt, dass 55 zur + Gruppe, 54 zur 0-Gruppe und 37 zur ÷ Gruppe gehörten. Während der Dyspnoe nach dem Dauerlauf zeigten dagegen alle ohne Ausnahme klaren und deutlichen abdominalen Typus bei der Tiefatmung mit inspiratorisch sich vorwölbendem Epigastrium.

Es ist also klar, dass die Bewegungen des Epigastriums bei den Kindern, welche bei Aufforderung zum Tiefatmen paradoxe Atmung zeigen, ganz andere werden, wenn die Tiefatmung durch Dauerlauf hervorgerufen wird. Allerdings wurden nur Zehnjährige in der Serie geprüft, aber durch Stichproben habe ich mich überzeugt, dass dasselbe auch für die andern Altersklassen gilt. Man kann mit Recht einwenden, dass die durch Dauerlauf herbeigeführte Dyspnoe im allgemeinen nicht so starkes Tiefatmen veranlasst wie die direkte Aufforderung zum Tiefatmen. Indes ist demgegenüber darauf hinzuweisen, erstens, dass bei mehreren der Kinder nach dem Dauerlauf eine bedeutende Dyspnoe mit sehr tiefen Inspirationen bestand, wobei bisweilen auch die auxiliären Atemmuskeln teilnahmen, und zweitens, dass Kinder überhaupt bei Versuchen mit willkürlicher Tiefatmung in demselben Umfang paradoxe Atmung bekommen, wenn man sie auffordert langsam zu atmen, wobei die Inspirationen ja in der Regel weniger tief sind, wie wenn sie selbst das Tempo bestimmen dürfen (vgl. S. 416).

Wenn man die Kinder, während die Dyspnoe nach dem Dauerlauf bei den oben genannten Versuchen noch anhielt, von neuem bat, einige tiefe Atemzüge zu machen, so kehrte bei sämtlichen bis auf eine Ausnahme der individuelle Atemtypus wieder, den sie vor Beginn des Dauerlaufes aufgewiesen hatten. Bei der Ausnahme handelte es sich um einen Knaben, bei dem der Atemtypus von + auf ÷ umschlug. Es ist zu bemerken, dass sonst die Kinder der + Gruppe ihren paradoxen Atemtypus auch in den Fällen wiederbekamen, wo die willkürliche Tiefatmung während der Dyspnoe nicht extrem tief war. Unter solchen Umständen bleibt wohl keine andere Annahme, als dass die paradoxe Atmung bei den gesunden Kindern ihre Ursache in der Änderung des Impulses, im Wechsel der impulserteilenden Zentren hat. Da, wie oben dargetan wurde, die Verlegung des Impulses in die Willenssphäre in einem unphysiologischen Bewegungsakt resultieren zu können scheint, insofern die Bewegung, wenn sie durch physiologische Anforderungen ausgelöst wird, eine andere ist, so dürfte man in diesen Fällen mit Recht von einer Koordinationsstörung in dem oben näher angegebenen Sinne zu sprechen haben. Eine gleichartige Schwierigkeit bei der gemeinsamen Innervation verschiedener muskulärer Einheiten findet man, ebenfalls unter physiologischen Verhältnissen, bei sehr kleinen Kindern in anderen Zusammenhängen, worauf bereits oben hingewiesen wurde. Letzten Endes liegt dem Phänomen in beiden Fällen eine ungenügende Einübung der Bewegung zugrunde. Diese ungenügende Einübung ist es meiner Ansicht nach, die bei einem tiefen willkürlichen Inspirium bei einem Teil der Kinder eine ungleichmässige Verteilung der Arbeitsaufgabe zwischen der Thoraxmuskulatur und dem Zwerchfell herbeiführt, so dass sich der Brustkorb maximal hebt und dadurch veränderte Druckverhältnisse in der Bauchhöhle entstehen, die ihrerseits die Bauchwand zu einer (aktiven oder passiven) Einziehung zwingen. Dass die Erscheinung mit steigendem Alter während der Kinderjahre an Häufigkeit abnimmt, ist unter solchen Umständen nicht zu verwundern, ebensowenig wie die Tatsache, dass der abdomi-

nale Atemtypus bei Aufforderung zum Tiefatmen nach dem Alter von 10—11 Jahren bei den Mädchen gewöhnlicher wird als bei den Knaben, da sich die herannahende Pubertät bei den verschiedenen Geschlechtern mit verschiedener Intensität geltend zu machen beginnt.

Für die oben erwähnten Mitbewegungen, welche auf Irradiation der Nervenimpulse bei unvollständig fungierenden zentripetalen Hemmungsbahnen beruhen, gilt bekanntlich auch, dass sie in ziemlich grossem Umfang bei gesunden Personen vorhanden sind. Speziell trifft dies für Kinder zu, und auffallend ist, dass die Mitbewegungen um so gewöhnlicher sind und sich um so leichter demonstrieren lassen, je jünger die Kinder sind. Bittet man ein normales Kind, die eine Hand fest um einen Gegenstand zu drücken, so erfolgt sehr oft eine unzweckmässige Mitbewegung in den kontralateralen homologen Muskelgruppen, aber oft auch in den Füßen, Zehen, im Gesicht, am Hals usw., wenn der Bewegungsreiz sehr intensiv ist. Bei sämtlichen über 6 Jahre alten Kindern des Materials, welches den oben beschriebenen Untersuchungen über die paradoxe Atmung zugrunde lag, habe ich versucht, die Art und den Umfang der Mitbewegungen in der oben angegebenen einfachen Weise festzustellen, um eine ungefähre Vorstellung von der Altersvariation zu bekommen. Die Kinder wurden aufgefordert, die rechte Hand fest um den Stiel eines Reflexhammers zu pressen, worauf die Reaktion in den übrigen Körperteilen studiert wurde. Natürlich sind bei dieser groben Methode keine exakten Vergleiche möglich, aber so viel dürfte man sagen können, dass die Mitbewegungen bei den jüngeren Kindern bedeutend zahlreicher und lebhafter sind als bei den älteren. Ob dies darauf beruht, dass die jüngeren Kindern mit grösserem Eifer zuwege gehen (was sich auch mit einem Ergographen schwer entscheiden lässt), oder auf einem andern Umstand, lasse ich dahingestellt. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass das Alter von 10 Jahren auch hier einen stärkeren Umschwung in der genannten Hinsicht herbeiführt als irgend ein anderes der untersuchten Alter (vgl. S. 411). Eine bestimmte Äusserung hierüber ist hier jedoch aus den angege-

benen Gründen nicht möglich. Dass die paradoxe Atmung der Kinder in gewissem Grade als eine Parallelerscheinung ihrer Mitbewegungen zu betrachten ist, muss ja mit logischer Konsequenz aus der Auffassung von der Natur der Mitbewegungen folgen, welche früher in dieser Arbeit wiedergegeben wurde. Das eventuelle Vorhandensein einer Korrelation der beiden Phänomene konnte indes nicht näher untersucht werden.

Zum Schluss einige Worte über CZERNYS Phänomen als Frühsymptom und Diagnosticum bei Chorea. Die Krankheit ist bei uns mit den Jahren immer seltener geworden (für Stockholm kürzlich von KARLSTRÖM nachgewiesen), und ich hatte keine Gelegenheit, an einem hinreichend grossen eigenen Material zu untersuchen, wie oft die Erscheinung bei den kranken Kindern vorkommt. Es ist natürlich sehr wohl möglich, dass sie sich bei ihnen häufiger findet als bei den gesunden, und wohl auch, dass sie in einem ziemlich frühen Stadium der Krankheit auftritt, wo sie früher nicht vorhanden war. Aber die frappant grosse Verbreitung, die das Phänomen schon bei gesunden Kindern gerade in den Lebensjahren hat, wo Chorea am häufigsten ist (7—11 Jahre nach STRAUS, 8—12 J. nach KARLSTRÖM u. a.), muss entschieden davor warnen, im einzelnen Falle, wo Verdacht auf Chorea besteht, das Vorhandensein des Phänomens als ein Zeichen von diagnostischer Bedeutung aufzufassen.

Zusammenfassung.

Seit etwa 20 Jahren wird in der pädiatrischen Literatur über Chorea die sog. paradoxe Atmung (inspiratorische Einziehung der Bauchdecken bei Aufforderung zum Tiefatmen in Rückenlage) unter dem Namen CZERNYSches Phänomen als ein für die Krankheit charakteristisches Symptom beschrieben, dem man auch diagnostischen Wert beimessen könne. Da der Verfasser das Phänomen auch bei gesunden Kindern beobachtet hat, wurde das Vorkommen und der Mechanismus desselben an einem grossen Normalmaterial von Kindern ver-

schiedenen Alters näher studiert (1,893 Kinder im Alter von 5—15 Jahren).

Aus der Untersuchung geht hervor, dass die paradoxe Atmung in ihrer typischen Form eine sehr gewöhnliche Erscheinung schon bei gesunden Kindern ist. Sie findet sich nämlich bei *lege artis* vorgenommenener Prüfung bei mindestens jedem dritten Kinde innerhalb gewisser Altersklassen (5—10 Jahre). Mit steigendem Alter nimmt sie an Häufigkeit ab, ist aber noch im Alter von 15 Jahren nicht ungewöhnlich. Die nähere Analyse des Mechanismus der paradoxen Atmung ergibt, dass örtliche, altersbedingte Besonderheiten anatomischer oder bewegungsmechanischer Art nicht letzten Endes für das Auftreten des Phänomens verantwortlich zu machen sind, wenn auch die inspiratorische Einziehung der Bauchdecken ihre natürliche Erklärung als eine Kompensationsbewegung bei während des Versuches entstandenem Unterdruck in der Bauchhöhle erhält, sondern dass die Erscheinung ihre Wurzel wahrscheinlich in dem Wechsel des impulserteilenden Zentrums bei Ausführung der Probe hat, den der Übergang von oblongatagezogelter rhythmischer Atmung zu willkürlicher Tiefatmung bedeutet. Das Phänomen ist also im Grunde als eine »physiologische Koordinationsstörung« von der Art aufzufassen, die man auf ungenügende Funktion von synergistenstimulierenden und irradiationshemmenden zentripetalen Leitungsbahnen zurückführt, und deren Ursache am nächsten in ungenügender Übung zu suchen ist. Als Parallelerscheinung der paradoxen Atmung gesunder Kinder sind die noch nicht zu voller Koordination eingeübten willkürlichen Bewegungen in den ersten Lebensjahren sowie die sog. physiologischen Mitbewegungen zu betrachten, deren Altersvariation im grossen und ganzen mit der der paradoxen Atmung übereinzustimmen scheint.

Wegen der grossen Verbreitung, die CZERNYS Phänomen schon bei gesunden Kindern in den Lebensjahren hat, wo Chorea am häufigsten ist, warnt der Verfasser davor, im Einzelfall, wo Choreaverdacht besteht, das Vorhandensein der Erscheinung als ein Zeichen von diagnostischer Bedeutung aufzufassen.

Schrifttum.

ECKSTEIN und ROMINGER: Zschr. Kinderheilk. 28, 1 (1921). — FOERSTER: Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 382 (1904). — JAMIN: Zwerchfell und Atmung in Groedels Röntgendiagnostik in der inn. Med., Lehmanns med. Atlanten 7, 313 (1936). — KARLSTRÖM: Nordisk Medicin 8, 2653 (1940). LAURELL: Acta Radiolog. 8, 555 (1927). — MARCKWALD: Zschr. Biol., Neue Folge, 5, 149 (1887). — MAYER: zit. ECKSTEIN-ROMINGER. — MOSSO: Arch. Anat. und Physiol., Physiol. Abtheil. 1878, S. 441. — STRAUS: Mschr. Psych. und Neurol. 66, 361 (1927).

Studien über die konsensuelle Hautgefässreaktion Neugeborener bei Kälteeinwirkung.

Von

GILLIS HERLITZ.

Da die Kinder sich vor der Geburt in einem Milieu von nahezu konstanter Temperatur befinden, sind die Neugeborenen ganz plötzlich vor die Forderung gestellt, ihre Körperwärme bei Temperaturveränderungen in der Umgebung beizubehalten. Es ist bekannt, dass die Einstellung zu perfekter Funktion gewisser der hierzu notwendigen Wärmeregulierungsvorrichtungen Zeit beansprucht, und dass in den ersten Lebenswochen Mängel dieser Funktion zu konstatieren sind. Für das Verständnis der Anpassungsschwierigkeiten ist es von Bedeutung, nicht bloss die chemische Wärmeregulation der Neugeborenen zu untersuchen, sondern auch die physikalische. Die Wärmeabgabe des Körpers wird bekanntlich — ausser von Seiten der Umgebung durch Kleidung, Änderungen der Zimmertemperatur usw. — in erster Linie durch die Hautgefässe geregelt, deren Fähigkeit zu rascher und anhaltender Zusammenziehung und Erweiterung eine notwendige Voraussetzung für eine homöotherme Lebensweise ist. Bei den neugeborenen Kindern handelt es sich ja in der Regel vor allem um einen Schutz gegen zu starke Wärmeabgabe, und es wäre deshalb vor allem von Interesse festzustellen, wie die Hautgefässe dieser Kinder beim Sinken der umgebenden Zimmertemperatur reagieren. Eine Konstriktion der Hautgefässe durch Kälteeinwirkung der Umgebung kann bei erwachsenen Menschen, wie man annimmt, auf drei verschiedenen Wegen eintreten: erstens direkt durch die abgekühlte Haut, zweitens durch wärmeregulierende Zentren,

welche beim Sinken der Bluttemperatur gereizt werden, und drittens auf reflektorischem Wege bei Reizung der Kälterezeptoren in entfernt liegenden Hautgebieten. Diese letztgenannte, die sog. konsensuelle Kältereaktion, welche bei Säuglingen überhaupt sehr wenig studiert zu sein scheint, habe ich an einer Reihe neugeborener Kinder untersucht.

Seit Mitte des vorigen Jahrhunderts weiss man, dass Abkühlung der einen Hand ein Thermometer zum Sinken bringt, welches in der andern gehalten wird, dass dieser Temperaturfall vor eventuellen Veränderungen der Körpertemperatur eintritt, und dass seine Ursache eine Kontraktion der Hautgefässe ist. Spätere Untersuchungen haben ergeben, dass die Zusammenziehung der Gefässe auf neurogenem Wege erfolgt, und dass es wahrscheinlich Sympathikusbahnen sind, welche die konstriktorischen Impulse vermitteln. Sowohl die Kapillaren als die Arteriolaë stehen unter Sympathikuskontrolle, und wenn sich auch die Kapillaren unabhängig von gleichzeitiger arterieller Konstriktion kontrahieren können, so beeinflussen die vasokonstriktorischen Impulse in der Regel Arteriolaë und Kapillaren gleichzeitig (McDOWALL). In gleichartiger Weise wie die Kältereaktion kann eine konsensuelle Wärmereaktion hervorgerufen werden; sie scheint indes im Gegensatz zu der Kältereaktion durch einen Faktor ausgelöst zu werden, der auf den Blutwegen fortgeleitet wird (HULTÉN). Die konsensuelle Wärmereaktion tritt auch viel langsamer ein als die Kältereaktion, welche so gut wie sofort erfolgt. Die verminderte Durchblutung der Haut gibt sich bei der konsensuellen Kältereaktion rasch durch ein Sinken der Hauttemperatur zu erkennen. Durch Messung der letzteren mit geeigneten Instrumenten kann man den Verlauf der Reaktion aufs zuverlässigste verfolgen. Indes wird die Temperatur der Haut nicht nur durch die Veränderungen der Weite der Hautgefässe beeinflusst, sondern auch durch die Geschwindigkeit, mit der das Blut durch die Hautgefässe strömt, und durch eventuelle Veränderungen der Temperatur des zur Haut fließenden Blutes. Es ist deshalb notwendig, bei Beurteilung der konsensuellen Kältereaktionen der Hautgefässe auf Grund von

Veränderungen der Hauttemperatur gleichzeitig den allgemeinen Blutdruck sowie die Rektaltemperatur zu kontrollieren, die letztere als Gradmesser für die Veränderungen der Bluttemperatur, woneben auch das Verhalten des Pulses Aufschlüsse von gewissem Wert geben kann.

Material und Methodik.

Das Material bestand aus 52 neugeborenen Kindern im Alter von 1—14 Tagen (Median 5 Tage; unteres Quartil 3 Tage, oberes Quartil 7 Tage), welche sämtlich frei von auffallenden Krankheitszeichen waren. Man konnte sie auch alle als ausgetragen bei der Geburt ansehen, da keines von ihnen ein Geburtsgewicht unter 2 700 g hatte. Das Gewicht bei den Untersuchungen schwankte zwischen 2 620 und 4 550 g (Median 3 360 g; unteres Quartil 3 050 g, oberes Quartil 3 610 g). 27 der Kinder waren Knaben und 25 Mädchen. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern in den hier untersuchten Beziehungen konnte nicht festgestellt werden, weshalb beide Geschlechter zu einem Material vereinigt wurden. An diesen 52 Kindern wurden ungefähr 2 000 Hauttemperaturbestimmungen mit der unten beschriebenen Technik vorgenommen, in erster Linie, um die konsensuelle Hautgefäßreaktion nach Abkühlung gewisser Hautpartien zu studieren.

Für Messung von Hauttemperaturen können die speziell zu diesem Zweck konstruierten Quecksilberthermometer nicht immer als zuverlässig angesehen werden. Die Wärme zwischen der Haut und der Quecksilberkugel wird nämlich zu leicht akkumuliert, als dass das Thermometer in den Fällen angewandt werden könnte, wo zu erwarten ist, dass die Hauttemperatur rasch wechselt (BENEDICT, MURLIN, TALBOT u. a.). Radiometrische Methoden können bei Säuglingen kaum für die hier in Rede stehenden Zwecke in Betracht kommen, weil unter anderem die untersuchten Hautflächen klein sind und in der Nähe anderer Hautgebiete mit anderer Temperatur liegen, die eventuell das Rezeptionselement des Apparats beeinflussen kann. Methoden mit Kalorimetrie, Messung des

elektrischen Widerstandes usw., die eine Apparatur erfordern, welche um den Arm schliesst, sind in den meisten Fällen für Säuglinge ungeeignet, die ersteren speziell hier, wo relativ rasche Temperaturänderungen zu registrieren sind. Ein idealer Apparat für den genannten Zweck ist dagegen das thermoelektrische Kupfer-Konstantan-Element in der praktischen Form, welche BENEDICT angegeben hat. Das Element lässt sich leicht herstellen und anwenden und ermöglicht eine genaue Registrierung auch kleiner Veränderungen der Hauttemperatur; ausserdem besitzt es bei Säuglingsuntersuchungen den unschätzbaren Vorteil, rasch auf eingetretene Temperaturänderungen zu reagieren. Diese Apparatur habe ich verwendet und, um ein genügend empfindliches Instrument zu bekommen, 8 reihengeschaltete Elemente mit einer Drahtdicke von 0,5 mm benutzt. Die acht Lötstellen des »Applikationspols« wurden U-förmig nebeneinander über das eine Ende eines mit Filz bekleideten, spatelförmigen Holzstabes gebogen, der dann umwickelt wurde. Durch das Filzpolster wurden Temperatureinflüsse seitens der umgebenden Luft, Luftzug usw. bei den Messungen verhindert. Die andern acht Lötstellen wurden in einer gewöhnlichen, mit Wasser gefüllten Thermosflasche eingeschlossen und bei konstanter Temperatur gehalten, die mit einem Präzisionsthermometer im Pfropfen kontrolliert wurde. Die Galvanometerablesungen erfolgten, wenn die Lötstellen genau 6 Sekunden mit der Haut in Berührung gewesen waren. Die Anbringung auf der Hautfläche fand stets statt, wenn die Lötstellen eine bestimmte, bei allen Versuchen gleiche Anfangstemperatur hatten, welche bei 29° lag, d. h. einige Grad unter der erwarteten Hauttemperatur. In diesen Punkten wurden also BENEDICTS Anweisungen befolgt. Jeder endgültig registrierte Wert einer gemessenen Hauttemperatur ist das arithmetische Mittel von 10 (in gewissen Fällen 5) aufeinander folgenden Messungen, bei denen der »Applikationspol« jedesmal ein kleines Stück von der vorigen Stelle verschoben wurde. Auf diese Weise konnte der Methodenfehler praktisch ausgeschaltet werden, da der Unterschied zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Wert in jeder Serie von 10 Messungen

durchschnittlich nur einige Zehntal Grad betrug und die späteren Berechnungen sich nicht auf die faktische Hauttemperatur als solche beziehen, sondern immer nur auf die Differenz zwischen zwei Hauttemperaturen, die beide unter identischen Messungsverhältnissen also als Mittelwerte in Serien von mehreren Messungen erhalten wurden, wobei die Abweichungen vom wirklichen Wert die Tendenz haben, sich auszugleichen.

Die Messung des Blutdrucks der Kinder bereitete gewisse Schwierigkeiten. Die gewöhnliche auskultatorische Methode mit einer Manschette um den Oberarm ist bei Neugeborenen unsicher, da es in vielen Fällen unmöglich ist, die Pulsschläge im Stethoskop aufzufassen. Dasselbe gilt für die palpatorische Methode, die jedoch bisweilen anwendbarer zu sein scheint. Statt dessen liess ich eine Blutdruckmanschette mit sehr dünnem Gummi herstellen, die um den Oberarm gelegt wurde, und mit deren Hilfe konnte ich bei allen geprüften Neugeborenen leicht oszillatorisch auf einem Federmanometer einen Wert des systolischen Blutdrucks erhalten, der dann mit andern, in derselben Weise gewonnenen Werten derselben Kinder verglichen werden konnte. Die Oszillometerwerte wurden bei einer Anzahl Säuglinge kontrolliert, wo das auskultatorische Verfahren als Kontrollmethode angewandt werden konnte. Der diastolische Blutdruck konnte nicht geprüft werden. Änderungen des Blutdrucks, welche nicht 5 mm Quecksilber erreichten, konnten nicht berücksichtigt werden.

In den Fällen, wo ich Abkühlung der Haut in anderer Weise als durch Entkleidung der Kinder herbeiführen wollte, kam folgendes Verfahren zur Anwendung. Ein Strumpf aus undichtem Gazestoff, der mit Wasser von 32° (oder in gewissen Fällen von niedrigerer Temperatur) durchnässt worden war, wurde über den ganzen einen Arm gezogen. Unmittelbar danach wurde mittels eines kleinen, leicht zu handhabenden elektrischen Föhns (Haartrocknungsapparat) mit zentriertem Luftstrom nichterwärmte Luft über den ganzen Arm geblasen, während die übrigen Körperteile durch einen Pappschirm abgeschirmt waren. Auf diese Weise erzielt man so gut wie sofort eine effektive Abkühlung der Haut des Armes. Bei

erwachsenen Kontrollpersonen bewirkte eine so herbeigeführte Abkühlung des einen Armes ein nach 2—3 Minuten nachweisbares Sinken der Hauttemperatur am andern Unterarm um $1,0-1,5^{\circ}$. Lässt man die Kinder während der ganzen Dauer des Versuchs an einem Lutscher saugen, so vertragen sie so gut wie immer diese Abkühlung ohne Unruhe oder eine Reaktion von solcher Art, dass die Resultate in Frage gestellt werden können und der Versuch deshalb abgebrochen werden muss.

Die Rektaltemperaturen vor und nach den Abkühlungen wurden bei allen Versuchen stets mit demselben Thermometer und während derselben Zeit gemessen. Die Zimmertemperaturen schwankten in den Monaten, in denen die Versuche stattfanden, zwischen $19,5$ und 25° .

Für die Berechnung der Dispersion benutzte ich die Formel

$$\sigma = \sqrt{\left(\frac{\sum a^2}{n} - M^2\right) \frac{n}{n-1}}, \text{ wo } \sum a^2 = \text{die Summe der Quadrate}$$

der Einzelobservationen, n = die Anzahl Beobachtungen und M = das arithmetische Mittel ist. Der mittlere Fehler des

Mittels ist nach der Formel $\varepsilon(M) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ berechnet.

Die Hautgefäßreaktionen bei Entkleidung der Kinder.

Bei 30 der Neugeborenen, mit gleicher Alters- und Gewichtsverteilung wie im Gesamtmaterial, wurde die konsensuelle Gefäßreaktion im Hautgebiet der Stirn sowie die direkte Hautgefäßreaktion am Bauch nach vollständiger Entkleidung der Kinder geprüft. Die Zimmertemperatur schwankte, wie oben bemerkt, zwischen $19,5$ und 25° . Eine systematische Verschiedenheit der Reaktionen bei den höheren bzw. den niedrigeren Zimmertemperaturen war bei dem Material nicht nachweisbar. Die Versuche fanden in folgender Weise statt. Zuerst wurde die Hauttemperatur an der unbedeckten Stirn (Glabella) bestimmt und unmittelbar danach die Hauttemperatur am Bauch unter der Kleidung. Hierauf wurden Puls und Blutdruck sowie die Rektaltemperatur gemessen. Danach wurden

die Kinder völlig entkleidet, und 2—3 Minuten später wurde erneut die Hauttemperatur an Stirn und Bauch registriert und ausserdem der Puls kontrolliert. Alsdann liess ich die Kinder während einer Zeit, die zwischen 15 und 45 Minuten variierte (durchschnittlich 30 Min.), ganz nackt liegen, worauf abermals die Hauttemperatur an Stirn und Bauch sowie Puls, Blutdruck und Rektaltemperatur registriert wurden. Somit wurde die Hauttemperatur an Stirn und Bauch bei jedem Kinde zu drei verschiedenen Zeitpunkten gemessen: unmittelbar vor der Entkleidung, 2—3 Min. nach derselben, sowie nachdem der nackte Körper durchschnittlich eine halbe Stunde der Zimmertemperatur ausgesetzt gewesen war. Die Kinder waren wach und saugten während des ganzen Versuchs an einem Lutscher; Unruhe, welche die Untersuchung hätte stören können, trat bei keinem der hier berücksichtigten Fälle auf. Die Resultate waren folgende:

Was zunächst die Hauttemperatur im Stirngebiet betrifft, so konnte eine generelle Herabsetzung derselben als Folge der Entkleidung des Körpers nicht beobachtet werden. Vielmehr zeigte sich sowohl bei der Registrierung unmittelbar nach der Entkleidung als bei der nach dem Ende der Expositionszeit, dass die Hauttemperatur der Stirn durchschnittlich etwas höher war als vor der Entkleidung. In dem ersten der genannten Zeitpunkte nach der Entkleidung betrug diese Temperaturerhöhung $0,24 \pm 0,05^\circ$ und in dem zweiten $0,20 \pm 0,06^\circ$; beide Differenzen sind statistisch sichergestellt. In der halben Stunde, welche die Exposition durchschnittlich währte, scheint, nach den Mittelwerten zu urteilen, die Hauttemperatur der Stirn etwas gesunken zu sein; der Unterschied ist indes klein ($0,04^\circ$) und kann auf Zufall beruhen. Ein Sinken der Stirnhauttemperatur bei der ersten Registrierung nach der Entkleidung war nur bei zwei der Kinder zu konstatieren. Über diese Fälle wird unten näher berichtet werden.

Die Temperatur der Bauchhaut sank bei allen Kindern unmittelbar nach der Entkleidung um durchschnittlich $2,95 \pm 0,10^\circ$; am Ende der Expositionszeit war sie weiterhin etwas gefallen, so dass die Gesamtsenkung in diesem Zeitpunkt

$3,29 \pm 0,10^\circ$ betrug. Der Unterschied der Hauttemperatur des Bauches am Anfang und am Ende der Expositionszeit ist statistisch gesichert ($-0,34 \pm 0,08^\circ$).

Die Pulszahl war während der Versuche unbeständig und zeigte erhebliche Ausschläge nach beiden Richtungen, anscheinend regellos und unabhängig von den Veränderungen der Hauttemperatur. Die durchschnittliche Abweichung vom Anfangswert betrug nicht mehr als einige Schläge je Minute, weder am Anfang noch am Ende der Expedition, so dass also keine gesetzmässige Veränderung der Pulszahl während der Versuche konstatiert werden konnte.

Der Blutdruck, der während der Versuche systematisch nur unmittelbar vor der Entkleidung sowie nach dem Ende der Expositionszeit gemessen wurde, wies durchschnittlich keine Veränderungen von der einen Messung zur andern auf. Kleine Abweichungen von 5 mm (in einem Fall von 10 mm) Quecksilber nach oben oder unten wurden in 6 Fällen festgestellt. In einer Kontrollserie von 8 ausgetragenen Kindern in der Neugeborenenperiode wurde zur Ergänzung auch untersucht, ob bei einem von ihnen eine Veränderung des Blutdrucks als unmittelbare Folge der vollständigen Entkleidung der Kinder konstatiert werden konnte; das Resultat war negativ.

Die Rektaltemperatur zeigte am Ende der Expositionszeit eine durchschnittliche Erniedrigung um $0,29 \pm 0,03^\circ$ gegenüber der Messung vor der Entkleidung. Der Unterschied ist statistisch sichergestellt. Bei keinem der Kinder war die Rektaltemperatur erhöht.

Eine Tendenz der oben angeführten Zahlenwerte zu systematischer Abhängigkeit voneinander in der Art, dass beispielsweise die Fälle mit nachgewiesener Steigerung des Blutdrucks oder die Fälle ohne Senkung der Rektaltemperatur gleichzeitig auch eine relativ starke Erhöhung der Hauttemperatur der Stirn nach der Entkleidung aufgewiesen hätten, war in der Untersuchungsserie nicht zu bemerken.

Die konsensuelle Hautgefäßreaktion bei Abkühlung der kontralateralen Extremität.

Die Abkühlung wurde an dem einen Arm nach der oben angegebenen Methodik vorgenommen, und die Zeit des Fächelns mit dem Föhn schwankte zwischen 1,5 und 5 Min. (durchschnittlich 2,5 Min.). Nach beendetem Fächeln blieb der Gazestumpf während der ganzen Dauer des Versuchs am Arm liegen. In dieser Weise wurden 22 Kinder untersucht. Ihre Alters- und Gewichtsverteilung stimmte mit der des Gesamtmaterials überein. Die Registrierung der Hauttemperatur vor und nach der Abkühlung des einen Armes erfolgte bei 12 der Kinder an der Stirn, bei den übrigen 10 am andern Unterarm. Die Untersuchung fand wie bei den Versuchen mit Entkleidung statt: zuerst wurden Hauttemperatur, Puls, Blutdruck und Rektaltemperatur gemessen, dann wurde der eine Arm Kälteeinwirkung ausgesetzt, und ca. 2 Min. nach beendetem Fächeln, d. h. durchschnittlich etwa 5 Min. nach Beginn der Abkühlung, wurden die oben erwähnten Registrierungen von neuem vorgenommen. Bei den 10 Kindern, bei denen die Hauttemperatur an dem einen Arm registriert wurde, wurde der Blutdruck, um einen Einfluss auf die Hauttemperatur zu vermeiden, das erste Mal an dem später abgekühlten Arm gemessen, das zweite Mal an dem nicht abgekühlten, nachdem an diesem die Hauttemperaturmessungen beendet waren. Der Teil des Unterarms (etwas proximal von seinem Mittelpunkt auf der Flexorseite), wo die Temperaturmessungen erfolgten, war vor den Versuchen von einem weiten Jackenärmel bedeckt, welcher freie Zirkulation der umgebenden Luft zwischen Haut und Jacke gestattete. Die Resultate sind folgende (vgl. Tab. 1 und 2):

Die Hauttemperatur sowohl im Stirngebiet als am Unterarm stieg durchschnittlich etwas nach dem Fächeln. Im ersten Fall betrug die Erhöhung $0,24 \pm 0,07^\circ$, im zweiten $0,41 \pm 0,09^\circ$ (beide Differenzen sind statistisch sichergestellt). In keinem Fall war ein Sinken der Hauttemperatur an der Stirn oder am Unterarm nach der Abkühlung des andern Armes zu kon-

Tab. 1.

Veränderungen von Puls, Blutdruck, Rektaltemperatur und Hauttemperatur der Stirn bei Abkühlung des einen Armes.

Fall Nr.	Geschlecht	Alter, Tage	Gewicht	Zimmertemperatur	Dauer der Föhn- tätigkeit in Min.	Veränderungen			
						der Hauttempe- ratur der Stirn. Grade	des Pulses. Schläge je Min.	des Blutdruckes, mm Hg	der Rektaltem- peratur. Grade
1	m.	5	3 250	24,5	2	0	-24	0	-0,20
2	m.	3	4 470	24,5	2	0	0	0	-0,10
3	m.	6	2 800	24,5	4	0	-12	0	-0,20
4	m.	4	3 030	22,0	2	+0,15	-18	+ 5	0
5	w.	1	3 000	22,0	2	0	0	0	-0,10
6	w.	12	4 030	24,0	1,5	+0,35	-10	0	-0,10
7	w.	5	4 320	24,0	2	+0,50	0	0	-0,20
8	m.	8	3 090	24,0	3	+0,20	-12	0	-0,20
9	w.	8	3 160	24,0	2	0	0	0	0
10	w.	7	2 980	24,0	1,5	+0,55	0	+15	-0,05
11	w.	3	3 530	24,0	5	+0,55	+26	+ 5	0
12	m.	5	2 840	24,0	3	+0,55	+10	0	+0,05
Mittel- wert		5,5	3 375	23,8	2,5	+0,24	- 3	+ 2	-0,10

statieren. Der Unterschied in der durchschnittlichen Temperaturerhöhung zwischen Unterarm und Stirn kann auf Zufall beruhen (Differenz = $0,17 \pm 0,11^\circ$).

Der Puls zeigte ähnliche Sprünge nach beiden Richtungen wie bei den Versuchen mit Entkleidung. Ein systematischer Unterschied zwischen den beiden Registrierungen war auch hier nicht nachweisbar.

Der Blutdruck wies in keinem Fall eine Abnahme von der ersten Registrierung zur zweiten auf, aber in 4 Fällen wurde eine Erhöhung von 5 mm und in 1 Fall eine von 15 mm Quecksilber festgestellt. Die Erhöhungen der Hauttemperatur

Tab. 2.

Veränderungen von Puls, Blutdruck, Rektaltemperatur und Hauttemperatur des andern Unterarms bei Abkühlung eines Armes.

Fall Nr.	Geschlecht	Alter, Tage	Gewicht	Zimmertemperatur	Dauer der Föhabtätigkeit in Min.	Veränderungen			
						der Hauttemperatur des Unterarms, Grade	des Pulses, Schläge je Min.	des Blutdruckes, mm Hg	der Rektaltemperatur, Grade
1	w.	3	3 500	22,0	2,5	+0,60	+20	0	0
2	w.	4	3 050	21,0	2	+0,90	-18	0	+0,10
3	m.	5	3 150	22,0	5	+0,75	0	0	-0,05
4	w.	3	3 450	24,0	3	0	-14	0	+0,20
5	w.	8	3 470	24,0	3	+0,40	0	0	-0,20
6	w.	6	3 220	22,0	2	0	0	0	0
7	m.	12	3 430	22,0	2	+0,35	+12	0	+0,20
8	w.	2	3 060	22,0	2	+0,35	-20	+5	0
9	m.	1	3 340	22,0	2	+0,45	0	0	+0,10
10	m.	5	4 550	19,5	2	+0,25	0	+5	0
Mittelwert		4,9	3 422	22,1	2,6	+0,41	- 2	0	+0,01

zeigten in diesen 5 Fällen jedoch keine bemerkenswerten Abweichungen von den oben angegebenen Mittelwerten.

Die Rektaltemperatur sank in 10 der Fälle nach der Abkühlung um $0,05-0,2^{\circ}$, stieg aber in 5 anderen Fällen um ebensoviel. Die Abweichung vom Anfangswert betrug durchschnittlich bloss $-0,03^{\circ}$ und wies also bei diesem kleinen Material keine Gesetzmässigkeit auf. Interessant ist hier die Feststellung, dass in den 10 Fällen, wo ein Sinken der Rektaltemperatur vorlag, die Hauttemperatur eine durchschnittliche Veränderung von $+0,28^{\circ}$ aufwies, also eine Erhöhung, die nicht in höherem Grade von den oben angegebenen Mittelwerten abzuweichen scheint.

Bei 4 der Kinder wurde die Hauttemperatur erneut kon-

trolliert, nachdem eine gewisse Zeit, die zwischen 12 und 20 Min. schwankte, nach Beginn der Abkühlung verstrichen war (2mal an der Stirn, 2mal am Unterarm). In keinem der Fälle sank die Hauttemperatur unter den Wert, den sie vor der Abkühlung gehabt hatte.

Besprechung der erhaltenen Resultate.

Mit keiner der zwecks Abkühlung der Haut angewandten Methoden — Entkleidung bzw. nasser Gazestumpf und Fächeln — konnte also bei dem Material ein generelles Sinken der Hauttemperatur in den der Abkühlung nicht ausgesetzten Hautgebieten konstatiert werden, welche kontrolliert wurden. Nur in zwei Fällen wurde eine an konsensuelle Kältereaktion erinnernde Hauttemperatursenkung bei den Kindern beobachtet, beidemale im Stirngebiet während der Versuche mit Entkleidung (siehe oben). Der Temperaturfall, der binnen weniger als 5 Min. nach der Entkleidung eintrat, betrug in dem einen dieser Fälle $0,25^{\circ}$, in dem andern $0,15^{\circ}$, und die Veränderungen waren also klein. Leider wurde bei diesen Kindern nicht die Rektaltemperatur im unmittelbaren Anschluss an die Feststellung der Hauttemperatursenkungen kontrolliert, aber eine spätere Untersuchung der auf S. 441 erwähnten Kontrollserie von 8 Neugeborenen ergab, dass die Rektaltemperatur innerhalb 5 Min. nach vollständiger Entkleidung der Kinder mindestens um $0,1^{\circ}$ sinken kann. Es ist deshalb nicht ganz ausgeschlossen, dass die Hautgefäßreaktionen bei den genannten zwei Kindern durch erniedrigte Bluttemperatur ausgelöst worden sein können, und dass sie also nicht konsensuell bedingt waren.

Natürlich ist es denkbar, dass lediglich eine Entkleidung der Kinder bei Zimmertemperatur keine genügend starke Abkühlung der Haut bewirkt haben kann, um eine konsensuelle Kältereaktion hervorzurufen. Die Abkühlung kann auch so langsam erfolgt sein, dass infolge der ausgesprochenen Adaptationstendenz der Kälterezeptoren der Haut der Schwellenwert für die Auslösung einer konsensuellen Gefäßreaktion nicht erreicht

wurde. Bei einer so effektiven Abkühlung des Armes, wie man sie mit der bei den Föhnversuchen angewandten Methode erzielt, hätte sich jedoch eine konsensuelle Kältereaktion, wenn sie dasselbe Aussehen wie bei Erwachsenen gehabt hätte, bei den Neugeborenen deutlich durch ein Sinken der Hauttemperatur am andern Arme innerhalb 5 Min. nach Beginn der Abkühlung zu erkennen geben müssen. Diese Reaktion ist indes bei allen untersuchten Kindern ausgeblieben. Darauf, dass es sich auch nicht um eine Verzögerung der Reaktion handelt, deutet die Kontrolluntersuchung bei 4 der Kinder, wo die Hauttemperatur noch 12—20 Min. nach der Abkühlung keine Zeichen aufwies, unter den Anfangswert zu sinken. Eine Erhöhung der Bluttemperatur oder eine stark gesteigerte Strömungsgeschwindigkeit in den Hautgefäßen könnte denkbarerweise ein durch konsensuelle Vasokonstriktion verursachtes Sinken der Hauttemperatur bei den Neugeborenen ausgleichen und also das Ausbleiben des Temperaturfalls erklären, aber nach den Ergebnissen der Messungen von Rektaltemperatur und Blutdruck hat hier keines von beidem vorgelegen. Man kann deshalb kaum eine andere Erklärung für die oben mitgeteilten Beobachtungen finden, als dass die konsensuelle Kältereaktion der Hautgefäße bei den Neugeborenen noch nicht ausgebildet ist, wenigstens nicht in dem Grade, dass sie sich durch Veränderungen der Hauttemperatur in derselben Weise wie bei Erwachsenen nachweisen lässt. Andererseits ist es ja sehr wohl möglich, dass die direkte Hautgefäßreaktion auf Kälte schon bei den Neugeborenen gut entwickelt ist. Die oben beschriebenen Entkleidungsversuche scheinen hierfür zu sprechen, wenigstens was die Bauchhaut betrifft. Indes muss man in dieser Beziehung vorsichtig mit Schlussfolgerungen sein, da die Rolle der plötzlich verdunstenden Hautfeuchtigkeit für die Veränderungen der Hauttemperatur in diesem Zusammenhang noch nicht genügend untersucht ist.

Es bleibt dann zu erklären, weshalb statt eines Sinkens der Hauttemperatur eine deutliche, wenn auch geringe Erhöhung derselben in den nicht abgekühlten Hautgebieten so-

wohl bei den Entkleidungs- als bei den Föhnversuchen beobachtet wurde. Es besteht wohl kaum Grund zu der Annahme, dass hierin eine inverse Reaktion zum Ausdruck kommt. Wahrscheinlich verhält es sich vielmehr so, dass, da sich bei der Abkühlung die Hautgefässe in grossen Gebieten wahrscheinlich infolge direkter Kälteeinwirkung zusammenziehen, eine Verschiebung der Blutmasse in der Richtung nach den von der Abkühlung unberührten Gebieten eintritt, was eine passive Erweiterung der dort befindlichen Kleingefässe zur Folge hat. Dass hierbei während der Versuche nicht durchgängig eine Blutdrucksteigerung konstatiert werden konnte, könnte ja sehr wohl darauf beruhen, dass die Methoden zu grob waren, um so kleine Veränderungen des Blutdrucks zu registrieren, wie sie hier in Frage kommen können. Indes ist es auch denkbar, dass der diastolische Blutdruck in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle spielt. Hier konnte der diastolische Blutdruck jedoch aus technischen Gründen nicht bestimmt werden. Jedenfalls ist es wohl wahrscheinlich, dass sich die Reaktion auch bei Erwachsenen findet, dass sie aber bei ihnen in gewöhnlichen Fällen infolge der stärkeren konsensuellen vasokonstriktorischen Impulse nicht in Erscheinung treten kann.

Zusammenfassung.

Der Verfasser hat an einem Normalmaterial von 52 Kindern in der Neugeborenenperiode mit einer thermoelektrischen Messungsmethode die konsensuelle Kältereaktion in den Hautgefässgebieten der Stirn und des Unterarms untersucht. Die Untersuchung hat ergeben, dass die konsensuelle Hautgefässreaktion auf Kälte in der Regel bei den Neugeborenen entweder fehlt oder noch nicht so ausgebildet ist, dass sie durch Veränderungen der Hauttemperatur in derselben Weise wie bei Erwachsenen nachgewiesen werden kann.

Skrifftum.

BENEDICT: *Erg. Physiol.* 24, 594 (1925). — HULTÉN: *Upsala Läkare-förenings förhandlingar*, ny följd 46, 143 (1941). — McDOWALL: *The Control of the Circulation of the Blood*. London 1938 (Longmans, Green and Co.). — MURLIN: *Erg. Physiol.* 42, 153 (1939). — TALBOT: *Am. J. Dis. Childr.* 42, 965 (1931).

Ein Fall von starker Anämie während des frühen Säug- alters sowie einige pathogenetische Betrachtungen.

Von

Y. ÅKERRÉN.

Krankengeschichte: Knabe J. geb. 22.4.1936, gest. 10.5.1936.

Anamnese: 1. Kind. Zirka 2 Wochen vor der berechneten Zeit geboren. Entbindung o. B. Geburtsgewicht 3 600 g. Nur Brusternährung 5 bis 6 mal täglich. Am dritten Tag fing der Patient an gelb zu werden, wirkte aber im übrigen gesund. Die gelbe Hautfarbe hat sich dann in ziemlich unveränderter Intensität gehalten. Vom 7.5. an erbrach der Patient ein bis drei mal am Tag, die Menge war ziemlich gering, farblos, ohne Blut. Der Stuhl war während der letzten Tage grün, enthielt nie Blut, war auch nicht schwarz. Während der letzten zwei Tage vor der Einlieferung ins Krankenhaus fing der Patient an, krank, matt und sehr blass auszusehen. Eltern soweit bekannt gesund. Wa. R. bei der Mutter negativ.

Status bei der Einlieferung am 10.5.1936: Allgemeinzustand stark mitgenommen. Sehr blass, aber mit ausgeprägtem allgemeinem Icterus. Keine Ödeme, keine Hautblutungen. Keine Cyanose. Beschleunigte, schnappende Atmung. Fettpolster normal, etwas schlaff, Tonus schlaff. Untertemperatur ($34,8^{\circ}$, später, trotz Wärmezufuhr $33,9^{\circ}$). Gewicht 3 180 g.

Nase frei. Rachen blass. Oberflächliche Lymphdrüsen nicht vergrößert. Herz: Töne dumpf. Lungen o. B. Bauch weich, unempfindlich. Nichts Abnormes palpabel. Leber: dicht unterhalb des Nabels zu palpieren, normale Konsistenz. Milz: 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu palpieren, deutlich vermehrte Konsistenz. Nabelwunde verheilt; keine Infiltration im Nabelgebiet. Genitalien o. B. Testes heruntergestiegen. Skelett und Gelenke o. B. Reflexe (Patellar-) schwach.

Blutstatus: Hb. (Sahli) 10 %. Rote Blutk. 425 000. Weisse Blutk. 15 500, wovon 6 800 Polynucleäre und 8 700 Mononucleäre. Differentialrechnung: neutrophile Leukocyten 45 %, eosinophile

2 %, basophile 1 %, kleine Lymphocyten 49 %, grosse Lymphocyten 0, grosse Mononucleäre und Übergangsformen 3 %, Myeloblasten 2 (auf 200 gerechnete Zellen). Keine Erythroblasten.

Auf Grund von schwerer Anämie ohne nachweisbare Ursache wurde sofort eine Bluttransfusion von der Mutter vorgenommen. Sowohl die Mutter wie auch das Kind gehörten der Blutgruppe A an. In die rechte, freigelegte V. saphena magna wurde 100 ccm Citratblut eingeführt. Ausserdem Stimulierung mit Adrenalin, Lobelin, Sauerstoff. Anhaltende Untertemperatur trotz starker Wärmezufuhr. Keine Verbesserung des Blutstatus. Kollapssymptome. Tot 20 Uhr 35, 8 bis 9 Stunden nach Einlieferung ins Krankenhaus.

Sektion: allgemeine Blässe, mässige Gelbfärbung. Schädel: keine Blutungen. Hirnhäute und Gehirn ohne makroskopische Veränderungen. Herzbeutel, Herz und Klappen o. B. Pleurae o. B. Einige Petechien am Unterlappen der rechten Lunge. Unbedeutende paravertebrale Atelektasen. Bronchien frei. Thymus o. B.

Peritoneum blass, glatt und glänzend. Magen und Darm o. B. Inhalt durch Galle verfärbt, kein Blut, keine Blutungsquelle. Leber: Gewicht 130 g. Schnittfläche blass, sonst o. B. Gallenwege o. B. Milz gross, Gewicht 34 g. Feste, tief blutrote Schnittfläche. Pancreas o. B.

Die Nebennieren erscheinen normalgross; keine Blutungen vorhanden. Nieren normalgross. Ungewöhnlich stark gerötete Pyramiden, sonst o. B. In der Harnblase ein paar Tropfen stark gelb gefärbter Urin, der positive Bilirubin-Reaktion nach Hammarsten ergab (bei Lebzeiten hatte keine Urinprobe entnommen werden können).

Scharfe Knochenknorpelgrenze am unteren Ende des rechten Femurs. Überall im Femur rotes Knochenmark.

Starke allgemeine Blässe. Nirgends Hämatome.

Pathologisch-histologische Untersuchung: Leber: myeloische Zellen in den Kapillaren. Lebhaftes Phagocytose in den Kupferischen Sternzellen mit Blutpigmentierung. Milz: Intensiver Blutzerfall mit Mengen von eisenhaltigem Pigment. Vereinzelt sehr kleine myelopoetische Herde. Parenchym: mässig blutreich. Knochenmark: lebhaftes Leukopoese, wenig hervortretende Erythropoese. Reichlich eosinophile Leukocyten und deren Vorstadien. Megakareocyten in üblicher Menge, wenn auch vielfach mit degenerierten Kernen. Niere: keine sicheren histopathologischen Veränderungen. Die erhaltenen Befunde sprechen also für einen starken Blutzerfall sowie für eine Hemmung der Bildung roter Blutkörperchen im Knochenmark. Die myelopoetischen Bilder in der Leber und der Milz können reaktiv sein, können aber eher als übrig gebliebene Reste der fötalen Hämatopoese gedeutet

werden. Die Befunde entsprechen keiner anatomisch charakterisierten Krankheit *sui generis* (Prosektor N. GELLERSTEDT, Pathologisches Institut der Universität, Uppsala).

Zusammenfassung: bei einem 18 Tage alten Kind wurde eine hochgradige Anämie beobachtet, (Hämoglobin 10 %, rote Blutkörperchen 0,45 Mill.) für die keinerlei Blutung, sei es eine äusserliche oder innere, als Ursache aufgezeigt werden kann. Der Patient war deutlich icterisch und der Urin enthielt Bilirubin. Sowohl klinisch als auch bei der Sektion war man über die bedeutende Milzvergrösserung frappiert. Die Milz der Leiche wog 34 g, während das normale Milzgewicht der Leiche eines Neugeborenen ca 9 g beträgt (HELLMAN). Bei der Sektion wiesen sämtliche inneren Organe mit Ausnahme der Milz eine starke Anämie auf. Dieser Befund muss um so bemerkenswerter erscheinen, als der Patient einige Stunden vor dem Tod eine Transfusion von ca. 100 ccm Blut, d. h. einer Menge, die etwa $\frac{1}{4}$ der normalen zirkulierenden Blutmenge bei diesem Alter entspricht, erhalten hatte. Zum Unterschied von den anderen inneren Organen wies die Milz eine dunkelrote, blutreiche Schnittfläche auf.

Aufgrund dieser Beobachtungen dürfte es berechtigt sein zu sagen, dass hier eine abnorme Blutansammlung in der Milz, wenn man so will »eine Verblutung in die Milz« stattgefunden hat. Dass eine starke Hämolyse vorgelegen hat, zeigt der anatomische Befund, der von einem intensiven Blutzerfall mit Mengen von eisenhaltigem Pigment in der Milz spricht. Leider wurde keine Untersuchung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten mehr vorgenommen. Das Vorhandensein von Bilirubin im Urin spricht sehr stark gegen die Annahme eines familiären hämolytischen Icterus. Auch der hohe Grad der Anämie und der Verlauf sprechen dagegen. Vom klinischen Standpunkt aus kann der Krankheitszustand als ein Fall von *Anämia neonatorum* mit der näheren Bezeichnung *essentialis et gravis* charakterisiert werden. Im Hinblick auf den icterischen Zustand und die Bilirubinurie hat es sich um einen mit *Icterus neonatorum gravis* nahe verwandten oder identischen Krankheitszustand gehandelt. Zwischen diesen beiden Zuständen gibt es offenbar alle möglichen Zwischenformen und Übergangsstadien. Nach LEHDORFF entsteht Anämie, oft in bedeutendem Masse, bei allen Fällen von *Icterus neonatorum gravis*, die lange genug leben. Kürzlich

publizierte G. HERLITZ einen Fall, der am Anfang wie eine Anämia neonatorum aussah, aus dem sich aber dann das Bild eines Icterus neonatorum gravis entwickelte. Dieser Patient war das 15. Kind in einer Familie gewesen, in der vorher 6 Geschwister als Neugeborene an starkem Icterus gestorben waren. Gegen die oben vorgeschlagene Diagnose bei dem hier vorliegenden Fall kann in gewissem Masse angeführt werden, dass es sich um das erste Kind gehandelt hat. Das erste Kind pflegt zwar von dieser Krankheit verschont zu bleiben, aber von dieser Regel gibt es nicht allzu wenige Ausnahmen.

Wie ist das Entstehen der Anämie in dem hier beschriebenen Fall zu erklären? Auf Grund des klinischen und anatomischen Befundes einer bedeutenden Vergrößerung der Milz mit starker Blutansammlung und starkem Blutzerfall ist es sehr wahrscheinlich, dass eine abnorme Milzfunktion für die Entstehung des anämischen Zustandes und für die Beibehaltung desselben trotz der Bluttransfusion von wesentlicher Bedeutung gewesen sein muss. Dazu kommt die Hemmung der Knochenmarkserythropoese, von der die histologische Untersuchung spricht.

In der Diskussion der Genese der sog. essentiellen Anämien bei Neugeborenen sind mehrere verschiedenartige Hypothesen aufgestellt worden. Ich weise auf die Monographie von LEHNDORFF hin, sowie auf die Arbeiten von PARSONS und dessen Mitarbeitern. LEHNDORFF nimmt eine unbekannte Schädigung an, evt. hormonaler Natur, welche die Blutzusammensetzung regulierenden Organe bzw. die Organfunktionen schockartig beeinflusst. PARSONS legt besonderes Gewicht auf eine intensive Hämolyse als das Primäre. Ich will hier nicht auf eine kritische Untersuchung dieser Hypothesen eingehen, sondern stattdessen eine pathogenetische Erklärung zu geben suchen, die u. a. teils an den hier beschriebenen Fall, teils an das physiologisch hämatologische Geschehen während der Neugeborenenperiode anknüpft.

Eine gehemmte Knochenmarkserythropoese ist bei einer grossen Anzahl Fällen von Anämia neonatorum nachgewiesen worden (BROWN, MORRISON und MEYERS Fall, derjenige von PASACHOFF

und WILSON, der eine der Fälle von ABBOT und ABBOT). Bei dem hier beschriebenen Fall war das rote Knochenmark auffallend arm an kernhaltigen, hämoglobinhaltigen Elementen. Punktionsuntersuchungen des Knochenmarks liegen soweit ich finden konnte nur in drei Fällen vor, nämlich dem von MANNHEIMER und den beiden von G. HERLITZ. Die erste Knochenmarkspunktion im Falle von MANNHEIMER wurde zu einem Zeitpunkt vorgenommen, wo die Anämie maximal war und das Bild einer maximalen Aktivität sowohl der myeloischen als auch der erythropoetischen Zellelemente aufwies. Bei den beiden Fällen von HERLITZ wurde die Punktion relativ spät vorgenommen, beim einen Falle erst nachdem eine bedeutende spontane Besserung eingetreten war und auch beim anderen Falle lag im Zeitpunkt der Punktion nur eine leichte Anämie vor. LEHNDORFF weist mit Recht darauf hin, dass die verschiedenartigen Knochenmarksbefunde dadurch erklärt werden können, dass sie sich auf verschiedene Stadien des Krankheitsverlaufes beziehen. Es liegt in der Natur der Sache, dass die postmortalen Befunde von besonders schweren Fällen herühren und bei diesen ist ein aregeneratorisches Knochenmark nichts ungewöhnliches. Die Punktionsbefunde stammen dagegen von Fällen, die eine Tendenz zur Besserung und eine gute Prognose zeigten. Was die Veränderungen des Knochenmarks betrifft, so dürften daher die Beobachtungen in meinem Fall als ziemlich repräsentativ für die tödlich verlaufenden Fälle von Anämia neonatorum angesehen werden können. Dass man in günstig verlaufenen Fällen ein regeneratisches Knochenmark gefunden hat, schliesst jedenfalls nicht aus, dass ein mehr oder weniger aregeneratorisches Stadium dem regeneratischen vorangegangen ist. Eine Sonderstellung nehmen die Fälle ein, die grosse extramedulläre Blutbildungsherde u. a. in Leber und Milz aufweisen. Inwieweit diese Befunde als Zeichen für eine Entwicklungshemmung des erythropoetischen Apparates oder als Zeichen für einen Rückschlag zu einer embryonalen Form der Erythropoese gedeutet werden sollen, dürfte nicht sicher entschieden werden können. Vielleicht sind beide Möglichkeiten denkbar, sodass die Genese

von Fall zu Fall verschieden sein kann. Oft findet man diese Veränderungen ohne ausgesprochene Anämie. Ich verweise auf LEHDORFF (1934), der hervorhebt, dass man bei Anämia neonatorum im wesentlichen zwei Formen unterscheiden kann, eine mehr aregeneratorische, im allgemeinen mässige Anämie, ohne Leber- und Milzvergrösserung mit guter Prognose, sowie eine schwerere Form mit hochgradiger Vergrösserung der Leber und Milz, der postmortal Organe mit grossen extramedullären Blutbildungsherden entsprechen.

Wie verhält es sich mit der Milz bei Anämia neonatorum? Bei Icterus neonatorum gravis ist die Milz immer vergrössert und in diesen Zuständen entwickelt sich immer eine Anämie, wenn der Patient lange genug lebt (LEHDORFF). Bei dem hier beschriebenen Fall lag, wie ich schon hervorgehoben habe, eine solche anämische Form von Icterus neonatorum gravis vor. Bei Anämia neonatorum ohne Kombination mit Icterus ist der Milzbefund dagegen deutlich wechselnd, wie LEHDORFF hervorhebt. Bei gewissen Fällen findet man eine bedeutende Vergrösserung der Milz, bei andern ist die Milz nicht palpabel. Postmortal findet man bei Fällen von Milzvergrösserung grosse extramedulläre Blutbildungsherde, aber meist liegt auch eine bedeutende Hämosiderose in der Milz (und der Leber) vor, die auf einen gesteigerten Blutzerfall hindeutet.

Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang der von SÜSTRUNK publizierte Fall. Hier handelte es sich um ein ausgetragenes Kind, bei dem am dritten Lebenstage ein intensiver Icterus in Erscheinung trat. Die Untersuchung am siebenten Tage ergab das folgende Blutbild: Hämoglobin 26 %, rote Blutk. 1,15 Mill., weisse Blutk. 10 600, etwa normaler Differentialrechnungsbefund mit spärlichen Erythroblasten. Leber und Milz waren vergrössert. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Anämia gravis. Haemosiderosis gravis lienis et hepatis. Klappenhämatome. Haemorrhagia pelvis et vesicae urinariae. Icterus. — Hier fand man nur kleine und spärliche extramedulläre Blutbildungsherde. Das Knochenmark enthielt dagegen relativ zahlreiche kernhaltige Zellelemente.

Die Übereinstimmung zwischen dem Fall von SÜSTRUNK

und dem meinigen ist in vielen Punkten schlagend, sowohl was das klinische Bild, als auch was den Verlauf und den Sektionsbefund betrifft. Nur für das Knochenmark liegt ein gewisser Unterschied vor, insofern als sich beim Falle von SÜSTRUNK Erythroblasten in bedeutend grösserer Menge fanden. Bezüglich der Leber und Milzbefunde herrscht dagegen eine besonders gute Übereinstimmung. Die Vergrösserung der Milz, die in diesen Fällen vorlag, beruhte nicht auf extramedullären Blutbildungsherden. Eine Vergrösserung der Milz, die nicht auf extramedullären Blutbildungsherden, einer Vergrösserung des lymphatischen Apparates oder einer andern Infiltration beruht, dürfte einen gesteigerten Blutgehalt im Organ zur Ursache haben. Bei meinem Fall ging dies deutlich aus dem makroskopischen Befund der Milz hervor, bei dem der Blutreichtum der Milzschnittfläche scharf gegen die starke Anämie, die die übrigen inneren Organe auszeichnete, kontrastierte. Sowohl der Fall von SÜSTRUNK als auch mein eigener zeigen überzeugend, dass es Fälle von Milzvergrösserung bei Anämia neonatorum gibt, die nicht wesentlich auf einer gesteigerten Menge extramedullärer Blutbildungsherde beruhen, wo aber eine starke Hämosiderose zeigt, dass eine excessive Blutdestruktion vorgelegen hat. Wie soll man sich vorstellen, dass diese zustande kommt? In welchem Verhältnis steht sie zu den Veränderungen, die den hämatopoetischen Apparat im übrigen auszeichnen?

Der Übergang vom intra- zum extrauterinen Leben bedeutet eine revolutionierende Veränderung im Dasein des Fötus. Eine Menge bisher mehr oder weniger unangewandte Funktionen bzw. Funktionsmechanismen sollen auf einmal in Anspruch genommen werden, und für andere treten völlig veränderte Bedingungen ein. Dass unter diesen Umständen leicht pathologische Störungen eintreten, ist natürlich. Es liegt nahe die pathologischen Funktionsstörungen, die bei dem Neugeborenen auftreten, mit den physiologischen Veränderungen, die die Neugeborenenperiode auszeichnen, in Zusammenhang zu bringen. Die Organe und Organfunktionen, die von Bedeutung für das

rote Blutbild sind, werden vom Übergang von dem intra- zu dem extrauterinen Leben intensiv beeinflusst.

FAXÉN hat gezeigt, dass die Anzahl der Reticulocyten während der ersten Woche nach der Geburt bedeutend abnimmt. Dieses Verhältnis kann kaum anders gedeutet werden, als ein Zeichen für herabgesetzte Erythropoese. Ein gesteigerter Übergang von roten Blutkörperchen während der Periode nach der Geburt ist auch allgemein angenommen worden (vergl. E. VOLHARD). Wenn auch die Argumente, die für diese Anschauung angeführt worden sind, keine absolute Tragkraft haben und der Gegenstand einer berechtigten Kritik von Seiten von VAHLQUIST geworden sind, sprechen doch viele Umstände für die Berechtigung der hier vorgebrachten Auffassung. Ich verweise auf eine eigene frühere Arbeit (1942), wo ich diese Frage diskutiert habe. Ich will ausserdem an die bemerkenswerten Veränderungen erinnern, die das rote Blutbild während der ersten 24 Stunden nach der Geburt aufweist und die u. a. von VAHLQUIST aufgezeigt worden sind, nämlich eine rasche Steigerung sowohl der Hämoglobin- als auch der Erythrocytenwerte, die schon 15 Minuten nach dem Partus eintritt. Diese Steigerung, die sich sowohl im Kapillar- als auch im Venenblut geltend macht, findet sich (nach VAHLQUIST) noch am 6. Tage. An Stelle einer Verminderung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte während der Zeit, da der Icterus neonatorum hervorzutreten pflegt und während welcher bei allen Kindern, ob sie manifesten Icterus haben oder nicht, eine Steigerung des Blutbilirubins d. h. ein Bluticterus auftritt (YLPPÖ), liegt nach den Untersuchungen von VAHLQUIST eine Steigerung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte vor. VAHLQUIST nimmt an, dass diese Steigerung mit dem Zuschuss an Blut im Körper des Fötus zusammenhängt, der dadurch zustandekommt, dass die vorher im Placentarkreislauf befindliche Blutmenge, die auf ca. 100 ccm geschätzt wird, zum grösseren Teil in den Körper des Neugeborenen überführt wird, falls der Nabelstrang nicht sehr rasch abgebunden wird. Dass der Zeitpunkt für die Abbindung des Nabels faktisch für die schon nach dem Partus auftretende Steigerung der Hämoglobin- und

Erythrocytenwerte von Bedeutung ist, scheint aus Untersuchungen von DE MARSH, ALT und WINDLE hervorzugehen, die zwar auch bei rascher Abnabelung Steigerungen dieser Werte gefunden haben, aber die Steigerung war sehr wesentlich grösser bei später als bei rascher Abbindung des Nabels. Die Steigerung dürfte, wie VAHLQUIST annimmt, mit Wahrscheinlichkeit darauf beruhen, dass die von der Placentarzirkulation in den Körper des Neugeborenen überführte Blutmenge »deplasmatisiert« wird, d. h. dass die Erythrocyten in der Blutbahn verbleiben, während das Plasma dieselbe verlässt. Wie lange Zeit dieser Deplasmatisierungsprozess in Anspruch nimmt, ist unbekannt, aber es dürfte nicht zu bestreiten sein, dass die Deplasmatisierung geeignet ist, eine evt. vorliegende gesteigerte Blutdestruktion zu verbergen. Ich will auch hervorheben, dass andere Forscher, z. B. WAUGH, MERCHANT und MAUGHAM einen deutlichen Niedergang sowohl der Hämoglobin- als auch Hämatokritwerte bei Neugeborenen zwischen dem ersten und dem 6. Tage gefunden haben. Überhaupt kann man sagen, dass die physiologischen, hämatologischen Werte für die Neugeborenenperiode noch nicht mit Sicherheit bekannt sind, indem sogar bei ganz modernen, genauen Untersuchungen einander widersprechende Angaben vorkommen. WAUGH, MERCHANT und MAUGHAM schliessen aus ihren Resultaten, dass während der Neugeborenenperiode eine gesteigerte Erythrocytendestruktion vorliegt. Die Hauptabsicht mit deren Untersuchung war das Studium der Frage, ob ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen dem Absinken der Hämoglobin- und Hämatokritwerte einerseits und dem Bilirubinspiegel im Blut andererseits besteht. Das Resultat war negativ, d. h. die Veränderungen zeigten keinen Parallelismus. Die Verfasser ziehen hieraus mit Fug den Schlusssatz, dass das Entstehen von Icterus neonatorum in erster Linie eine Leberinsuffizienz zur Voraussetzung hat. Dasselbe wurde von VAHLQUIST behauptet, der ausserdem geltend machen will, dass während der Neugeborenenperiode keine gesteigerte Blutdestruktion stattfindet. Soweit ich finden kann ist die sog. hepato-hämatogene Theorie, die—in Anbetracht dessen, dass prinzipiell alle Neugeborenen icterisch sind, inso-

weit sie einen Bluticterus, d. h. eine Steigerung des Bilirubingehaltes des Blutes zwischen dem 1. und 3. bis 4. Tag aufweisen — in sich schliesst, dass bei dem Neugeborenen sowohl eine relative Insuffizienz in der Bilirubinausscheidung der Leber als auch gleichzeitig eine gesteigerte Erythrocytendestruktion und Bilirubinbildung vorliegt, diejenige, welche am befriedigendsten die Veränderungen im roten Blutbild und im Bilirubingehalt des Blutes erklärt, welche die Neugeborenenperiode auszeichnen.

Man scheint daher berechtigt zu sein, von einem physiologischen Anämisierungsprozess während der Neugeborenenperiode zu sprechen. Dieser Anämisierungsprozess kann auf zwei Faktoren zurückgeführt werden, teils auf eine Verminderung der Erythrocytenbildung, teils auf einen gesteigerten Untergang von roten Blutkörperchen. Was ist die Ursache von diesem Anämisierungsprozess? Dass er in irgendeiner Weise mit dem Übergang vom intra- zum extrauterinen Leben zusammenhängt, erscheint im höchsten Grade wahrscheinlich. Man hat allgemein angenommen, dass die hohen Hämoglobinkwerte, die das Blut des Fötus gegen Ende der Gravidität auszeichnen, mit der intrauterinen Hypoxämie zusammenhängen und in ihrer Genese analog der Hochgebirgspolyglobulie seien. Während der letzten Jahre sind Einwände gegen diese Auffassung erhoben worden (WINDLE), die u. a. auf Untersuchungen von BARCROFT und dessen Mitarbeiter hingewiesen haben, nach welchen das Nabelvenenblut (das bei dem Fötus dem Lungenvenenblut entspricht) bei Schafföten noch um die Mitte der Gravidität eine Sauerstoffsättigung von 80 bis 90 % zeigt. Es ist jedoch zu bemerken, dass das Nabelvenenblut beim Schaf gegen Ende der Gravidität nach BARCROFT eine bedeutend schlechtere Sättigung zeigt (40 bis 50 %), sowie dass man bei der Beurteilung dieser Fragen auch die speziellen Zirkulationsverhältnisse des Fötus zu beachten hat, die bewirken, dass kein Organ ungemischtes maximal sauerstoffhaltiges Blut erhält. In der Arteria carotis beim Schaffötus ist die Sauerstoffsättigung gegen das Ende der Fötalzeit so niedrig, dass man annehmen kann, dass die Sauerstoffspannung in dem

Blut, welches zum Gehirn strömt, stratosphärischen Verhältnissen entspricht (BARCROFT). Wahrscheinlich ist die Sauerstoffspannung innerhalb anderer Arteriengebiete noch schlechter. Die alte Auffassung, dass die hohen Hämoglobinwerte beim Fötus analog der Hochgebirgspolyglobulie seien (wirkliche Polyglobulie liegt nach den neueren Untersuchungen bei dem eben Neugeborenen durchschnittlich nicht vor, aber dagegen so hohe Hämoglobinwerte, wie man sie sonst nur bei der Polyglobulie findet, was darauf beruht, dass bei dem Neugeborenen eine Makrocytose vorliegt), hat somit noch immer eine gewisse Berechtigung, aber diese beruhen vielleicht in geringerem Grade auf einer schlechten Sauerstoffversorgung durch die Placenta, wie man früher angenommen hat, sondern mehr auf den speziellen Zirkulationsverhältnissen. Man könnte somit mit mehr Berechtigung von einer Analogie zwischen einer Polyglobulie bei einem Morbus coeruleus und den hohen Hämoglobinwerten beim Neugeborenen sprechen. Dass in dem Blut, das die Organe des Fötus versorgt, gegen Ende der Gravidität eine Hypoxämie besteht, dürfte unbestreitbar sein (vergl. diesbezüglich für den Menschen HASELHORST und STROMBERGER).

Mit dem Übergang zum extrauterinen Leben werden die Bedingungen für die Sauerstoffversorgung radikal verändert. Durch die Lungenatmung wird die Sauerstoffsättigung im Lungenvenenblut bald maximal und die embryonale Blutzirkulation wird auf die gewöhnliche, postfötale umgestellt, wodurch alle Organe Arterienblut, das mit Sauerstoff gesättigt ist, erhalten. Die Hypoxämie kann wohl als ein adäquates Reizmittel für das rote Knochenmark und dessen Erythrocytenproduktion betrachtet werden. Dieses Reizmittel fällt nun weg und sinkende Reticulocytenwerte sind die Folge.

Während der Neugeborenenperiode liegt, wie ich aufgezeigt habe, bei gesunden Neugeborenen eine vorübergehende Milzvergrößerung vor, die am 3. Tag ein statistisch sichergestelltes Frequenzmaximum hat (ÅKERRÉN 1939, 1942). Meine Erklärung für dieses bemerkenswerte Phänomen ist die, dass in diesem Zeitpunkt die Reservoirs der Milz besonders oft stark mit Blut gefüllt sind. (Ich habe während wiederholter

Versuche beobachtet, dass eine zunächst deutlich palpable, feste Milz nach einer Adrenalininjektion nicht mehr zu palpieren ist.) Der Füllungszustand, bzw. die Entleerung der Milzreservoirs wird, wie bekannt, vor allem durch die Sauerstofftransportbedingungen innerhalb des Organismus beeinflusst. Eine auftretende Hypoxämie ruft daher eine Entleerung der Reservoirs hervor. Da die Funktion der Milzreservoirs ihrer Natur nach reversibel ist, muss der Übergang von der chronischen Hypoxämie zur optimalen Sauerstoffversorgung — wie im Fall des Überganges vom intra- zum extrauterinen Leben — wahrscheinlich in hohem Grade geeignet sein, eine Blutansammlung in den Reservoirs der Milz (wie auch in andern Reservoirorganen) hervorzurufen.

Im Gedanken an den intimen Zusammenhang, der, nach FÄHRÆUS, zwischen der Reservoirfunktion und der hämolytischen Funktion der Milz besteht, habe ich den Schluss gezogen, dass die erhöhte Destruktion der Erythrocyten, die wahrscheinlich bei dem Neugeborenen vor sich geht, durch die starke Blutansammlung in den Reservoirs der Milz erklärt werden kann.

So bestünde — vorausgesetzt, dass diese Erwägung richtig ist — ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen dem Übergang vom intra- zum extrauterinen Leben einerseits und der Herabsetzung der Erythrocytenproduktion, bzw. einer Steigerung der Erythrocytendestruktion, andererseits. Es ist der Übergang von der Gewebhypoxämie zur optimalen Sauerstoffversorgung, der die Veränderungen in den Funktionen des Knochenmarks, bzw. der Reservoirorgane — besonders der Milz — auslöst, die eine Voraussetzung für den physiologischen Anämisierungsprozess beim Neugeborenen sind.

Man könnte also sagen, dass ein essentieller anämischer Zustand, der während der Neugeborenenperiode auftritt und sich durch herabgesetzte Erythropoese und gesteigerte Blutdestruktion auszeichnet, einen pathologischen Exzess des physiologischen hämatologischen Geschehens während dieser Zeit ausmacht. Da ein hämatologisches Bild, das eine herabgesetzte Erythropoese vermuten lässt, zumindest für gewisse Formen bzw. Stadien des Icterus neo-

natorum gravis bzw. der Anämia neonatorum, typisch ist, und da Milzvergrößerung und starke Hämosiderose auch bei derartigen Fällen oft nachgewiesen worden sind, könnte man zumindest gewisse Formen und Stadien des Icterus neonatorum gravis, bzw. der Anämia neonatorum als Exzess des physiologischen Icterus neonatorum charakterisieren. Eine Übereinstimmung zwischen dem Icterus neonatorum gravis und dem physiologischen Icterus ist schon vor langer Zeit, wenn auch von andern Ausgangspunkten aus, von YLPPÖ angenommen worden. Ich will in diesem Zusammenhang noch einmal daran erinnern, dass jeder gesunde Neugeborene, wenn auch keinen manifesten, so doch immer einen Bluticterus hat.

Diese Auslegung des hämatologischen Verlaufes *nach der Geburt* bei Fällen von Icterus gravis, bzw. Anämia neonatorum, bedeutet, dass die Herabsetzung der Erythropoese, bzw. die Steigerung der Erythrocytendestruktion als beigeordnete Phänomene zu betrachten ist. In einigen Fällen dominiert eine Hemmung der Erythropoese, in andern die Hämolyse. Nachdem eine Anämie zustande gekommen ist, die nicht so hochgradig ist, dass sie zum Tode führt, oder bei der nicht alle Regulationsmechanismen hochgradig insuffizient sind, kann diese ihrerseits Gegenregulationen des Knochenmarks, bzw. der erythrocytenzerstörenden Organe, besonders der Milz, auslösen. Ein voll ausgebildeter anämischer Zustand ist ein Reizmittel für eine gesteigerte Erythropoese, wie die Erfahrung bei den einfachen Blutungsanämien zeigt. Bei allen Fällen von Icterus neonatorum gravis, bzw. Anämia neonatorum, die ausheilen, muss man sich vorstellen, dass die Störungen in der Erythrocytenneubildung, bzw. die Erythrocytendestruktion, die pathogenetische Bedeutung haben, reversibel sind. Auf diese Weise können die regeneratorschen Bilder, die man während bestimmter Stadien findet, leicht erklärt werden. Das Nichtvorhandensein einer Milzvergrößerung, was bei Fällen von Anämie auch oft beobachtet worden ist, kann auch sehr wohl dadurch erklärt werden, dass durch die Entleerung der Reservoirs eine Vergrößerung der Milz zurückgebildet worden ist, die früher vorhanden war. Bei Fällen von Anämia neonatorum

ist es wohl in der Regel erst der vollausgebildete anämische Zustand, der eine nähere Untersuchung motiviert. Wenn da der Palpationsbefund der Milz negativ ist, schliesst dies keineswegs aus, dass eine mehr oder minder bedeutende Milzvergrösserung, hervorgerufen durch eine Blutansammlung in den Reservoirten, früher vorgelegen hatte, die sich aber dann zurückgebildet hat. Überhaupt hat man unter diesen Umständen wahrscheinlich mit dynamischen Verhältnissen zu rechnen, wie auch die physiologische Milzvergrösserung bei Neugeborenen ein dynamisches und kein statisches Phänomen ist (ÅKERREN). Dass diese Erklärung für eine nicht vorhandene Milzvergrösserung bei anämischen Fällen dieser Art nicht rein hypothetisch ist, zeigt meine eigene Erfahrung bei einem Fall von familiärem Icterus neonatorum gravis, der nach einer Bluttransfusion geheilt wurde. Hier fand sich gleich (der Patient wurde von mir schon wenige Stunden nach dem Partus untersucht) eine Milzvergrösserung und es entstand eine ziemlich rasch progrediente Anämie. Nach der Transfusion und im Zusammenhang mit der eintretenden Besserung nahm die Milzvergrösserung rasch ab, um bald ganz zu verschwinden (ähnliche Beobachtungen sind von MACKAY und O'FLYNN gemacht worden).

Die pathogenetische Erklärung, die ich hier für die essentiellen anämischen Zustände zu geben versucht habe, die während der Neugeborenenperiode beobachtet werden, ist nur für die Formen der Anämie, die sich nach der Geburt entwickeln, gültig. Die wirklich angeborenen anämischen Zustände können dadurch nicht erklärt werden. Sie ist auch nicht zureichend als Erklärung für den nahen Zusammenhang, der zweifellos zwischen Hydrops congenitus, Icterus neonatorum gravis bzw. Anämia neonatorum besteht. Dass dieser Zusammenhang intim sein muss, geht u. a. aus dem nicht selten beobachteten alternierenden Auftreten von einer oder der andern Form dieser Krankheiten bei Nachkommen ein und desselben Elternpaares hervor. Alles deutet darauf hin, dass man in diesen Fällen mit einer schon intrauterin entstandenen Störung der auf die Blutzusammensetzung einwirkenden Organe, bzw. der Regula-

tionsmechanismen rechnen muss. Bei Hydrops congenitus ist der Fötus praktisch nie lebensfähig. Oft wird er tot geboren oder stirbt sehr rasch nach dem Partus. Der Übergang vom intra- zum extrauterinen Leben kann bei diesen Fällen keine Einwirkung auf die Beschaffenheit des Blutes durch die extrauterin wirksamen Regulationsmechanismen ausüben. Auch bei Icterus neonatorum gravis tritt der Tod oft so rasch ein, dass kein anämischer Zustand mit der Pathogenese, die für den hier beschriebenen Fall angenommen wurde, aufkommen kann. Die tiefgreifenden morphologischen und funktionellen Veränderungen u. a. im erythropoetischen und reticuloendothelialen Apparat, die diese Krankheitszustände auszeichnen, müssen angeboren sein, unabhängig davon, wie man sie pathogenetisch erklären will. Die Hypothesen von LEHDORFF, PARSONS, sowie die hier dargelegte setzen voraus, dass der erythropoetische bzw. der erythrocytenzerstörende Apparat abnorm funktioniert. Auch in den Fällen und Stadien, wo extrauterine Mechanismen und Milieuverhältnisse eine Rolle für den Krankheitsverlauf bzw. das Krankheitsbild spielen, muss man sich vorstellen, dass die abnorme Reaktionsweise auf einer angeborenen Störung oder Disposition zur Störung in den auf die Blutzusammensetzung einwirkenden Organen und Organfunktionen beruht.

Es ist von vielen Seiten und besonders von DE SNOO hervorgehoben worden, dass ein habituelles Absterben der Frucht auch oft in Familien vorkommt, wo Fälle von dem hier beschriebenen Typ auftreten. Man kann daher von einer Reihe intrauterin auftretender Störungen sprechen, die nach dem Grad ihrer Malignität geordnet, in absteigender Kurve habituellen Fruchttod, Hydrops congenitus, Icterus neonatorum gravis sowie Anämia neonatorum umfasst. Gemeinsam für alle sind Störungen in den erythropoetischen und reticuloendothelialen Apparaten, sowohl von morphologischer als auch funktioneller Art. Interessant ist, dass nach modernen Hämatologen, z. B. SABIN, eine nahe Verwandtschaft zwischen dem erythropoetischen und dem reticuloendothelialen System vorliegt. Die Stammzellen der Erythrocyten sind von reticuloendotheliale

Ursprung. Die morphologischen und funktionellen Störungen in den erythropoetischen und den reticuloendothelialen Apparaten, die ihren Hauptsitz im Knochenmark, der Leber und der Milz haben, d. h. gerade in den Organen, die bei Hydrops congenitus, Icterus neonatorum gravis und Anämia neonatorum klinisch und anatomisch verändert sind, betreffen somit genetisch eng zusammenhängende Organsysteme.

Im Hinblick auf die ausgeprägt familiäre Disposition, die bei diesem Krankheitszustand vorliegt, liegt es nahe anzunehmen, dass dieser hereditär bedingt ist. Gegen diese Annahme scheint u. a. der Faktor zu sprechen, dass das erste Kind in der überwiegenden Anzahl der Fälle verschont bleibt. Diese Schwierigkeit fällt jedoch vielleicht fort, wenn man annimmt, dass die Mutter Merkmalsträgerin ist, worauf G. HERLITZ hingewiesen hat.

Die Erklärung für das Entstehen von Hydrops congenitus, Icterus neonatorum gravis und Anämia neonatorum, die ich oben zu geben versucht habe, kann so zusammengefasst werden, dass diese Zustände auf einer mehr oder weniger tiefgreifenden, intrauterin entstandenen Störung im reticuloendothelialen bzw. dem erythropoetischen Apparat beruht, einer Störung, die sich in ihren allerschwersten Formen im Tod des Fötus — oft mit hydropischem Fötus — in den nächst schwersten in Hydrops congenitus mit nicht lebensfähigem Fötus, sowie in den leichteren und leichtesten Formen in Icterus neonatorum gravis bzw. Anämia neonatorum — wo die Prognose, speziell für die letztgenannte Form wesentlich günstiger ist — äussert. Bei den Patienten, die längere Zeit nach der Geburt leben und bei denen die Krankheit in einer relativ benignen Form auftritt (Icterus neonatorum gravis bzw. Anämia neonatorum) liegt oft eine Funktionsstörung in den erythropoetischen bzw. erythrocytenzerstörenden Organen vor, die als ein pathologischer Exzess des physiologischen hämatologischen Geschehens während der Neugeborenenperiode bezeichnet werden kann. Bei den Fällen mit hochgradiger Störung ist der Zustand irreversibel und führt zum Tod, bei den leichteren Fällen liegt eine reversible Störung mit vorübergehenden Krankheitssymptomen

und im allgemeinen vollständiger Restitution vor (unter Vorbehalt für Folgen in Form von Gehirnschäden durch Kernicterus, bzw. von intrakraniellen Schäden beruhend auf einer Neigung zu Blutungen). Die günstig verlaufenden Fälle von Icterus neonatorum gravis haben von FANCONI die paradoxe aber treffende Bezeichnung »non letalis« erhalten.

Wie entsteht diese mehr oder weniger tiefgreifende Störung im erythropoetischen bzw. reticuloendothelialen Apparat? Man muss sich dabei eine intrauterin wirkende Schädigung vorstellen, die in einem mehr oder weniger frühen Stadium auf den Fötus einwirkt. In diesem Zusammenhang sind DE SNOO's Untersuchungen von grossem Interesse. Dieser hebt als einen gleichen und gemeinsamen Zug bei habituellem Fruchttod, bei Hydrops congenitus und bei den andern nahe verwandten Zuständen eine Veränderung der Placenta hervor, die darin besteht, dass die Chorionvilli abnorm gross sind und ein in der Regel hypertrophisches Stroma enthalten. DE SNOO nimmt an, dass die Stromazellen hormonproduzierend sind und dass der morphologischen Veränderung eine Hyperfunktion dieser Hormonproduktion entspricht. Diese Hyperfunktion ruft Störungen in den hämatopoetischen Organen des Fötus hervor. DE SNOO gibt an, das Entstehen dieser Krankheitszustände durch salzarme Kost in Verbindung mit Jodkaliummedikation während der Schwangerschaft, sowie durch einen Partus arte præmaturus, verhindert zu haben.

Ich bin nicht kompetent, die Argumente kritisch zu beurteilen, die von DE SNOO angeführt werden, und die sich grösstenteils auf klinisch-obstetrische Beobachtungen und Hormonuntersuchungen gründen. Die Darstellung von DE SNOO, die nur holländisch zugänglich ist, ist teilweise nicht ganz leichtfasslich. Die Erklärung, die DE SNOO für die Entstehung des habituellen Fruchttodes, den Hydrops congenitus und die damit nahe verwandten Krankheitszustände gibt, ist von grossem Interesse. Ebenso wie andere pathogenetische Erklärungen, inklusive der, die ich oben auszubauen und zu motivieren versucht habe, muss sie aber als hypothetisch betrachtet werden. Ein Umstand, der von DE SNOO nur nebenbei berührt

wird, scheint mir von grossem Interesse zu sein, im Hinblick auf die mehr oder minder tiefgreifende Störung in dem reticuloendothelialen, bzw. hämatopoetischen Apparat, die, wie ich zu zeigen suchte, wahrscheinlich das Gleiche und Gemeinsame in allen diesen Fällen ist. Das Stroma der Chorionvilli, welches von mesodermalem Ursprung ist, ist nämlich eine der Stellen, wo frühzeitig im Leben des Fötus eine Bildung von Gefässsträngen und eine Differenzierung von Blutzellen stattfindet (JÄGERROOS), eine Bildung, die unabhängig von ähnlichen Differenzierungen innerhalb des eigentlichen Fötuskörpers ist. Vielleicht kann somit auch die abnorme Struktur, die nach DE SNOO die Chorionvilli bei habituellem Fruchttod, Hydrops congenitus und den damit verwandten Zuständen auszeichnet, auf eine Systemaffektion des reticuloendothelialen bzw. des hämatopoetischen Apparates zurückgeführt werden.

Der hier vorgenommene Versuch einer einheitlichen pathogenetischen Erklärung für die Entstehung von Hydrops congenitus, Icterus neonatorum gravis, Anämia neonatorum sowie gewissen Formen von habituellem Fruchttod könnten vielleicht annehmen lassen, dass meiner Ansicht nach alle Fälle von Anämia neonatorum die gleiche Pathogenese hätten. Das ist jedoch nicht der Fall. Jeder Fall sollte für sich analysiert und pathogenetisch beurteilt werden. Besonders bei den nicht familiären und gutartigen Fällen, wo keine Sektion zustande kommt, dürfte es oft sehr schwer sein, aus dem rein klinischen Befund sichere Schlüsse auf die Pathogenese zu ziehen. Ein Studium der Struktur der Placenta muss bei allen diesen Fällen im Hinblick auf die Beobachtungen von DE SNOO von grossem Interesse sein.

In einer früheren Arbeit (ÁKERRÉN 1932) habe ich zwei Fälle von essentieller Anämie bei Neugeborenen, beide mit guter Prognose, veröffentlicht. In der Diskussion der Pathogenese dieser Fälle habe ich von der Möglichkeit gesprochen, dass eine vorübergehende Schädigung, z. B. infektiöser Natur, Anlass zu einer vorübergehenden Anämie geben könnte. Ich will hier nicht auf eine weitere Diskussion dieser beiden Fälle eingehen, deren Pathogenese weniger leicht mit Sicherheit zu entscheiden sein dürfte.

Nachtrag bei der Korrektur.

Seit dieser Aufsatz in Druck gegeben wurde, habe ich von Veröffentlichungen aus U. S. A. Kenntnis erhalten, die offenbar von grösster Bedeutung für das Verständnis der oben von mir behandelten Krankheitszustände sind. Ich denke dabei an die Untersuchungen von LANDSTEINER über den sog. Rh-Faktor. Immunsera, die man durch Injektion von Blutkörperchen von Rhesusaffen erhalten hat, agglutinieren die Blutkörperchen von ca. 85 % aller Menschen, während die Blutkörperchen der verbleibenden 15 % nicht agglutiniert werden. Die erstgenannten Blutkörperchen werden Rh-positiv genannt, die letztgenannten Rh-negativ. Diese beiden Gruppen sind vollkommen unabhängig von den gewöhnlichen Blutgruppen. Menschen, die Rh-negativ sind, können unter gewissen Umständen Antikörper gegen Rh-positive Blutkörperchen bilden. U. a. dürfte eine derartige Antikörperbildung zustande kommen können, wenn eine Rh-negative Frau mit einer Rh-positiven Frucht gravid wird. LEVINE, BURNHAM, KATZIN und VOGEL fanden, dass von 153 Müttern, welche Kinder geboren haben, die an sog. Erythroblastosis foetalis leiden, — unter dieser Bezeichnung pflegt man in der amerikanischen Literatur die in vorstehendem Aufsatz behandelten Krankheitszustände zusammen zu fassen — nicht weniger als 141, d. h. 92 % Rh-negativ waren. Von 76 Kindern und 89 Vätern, die der Gruppe angehörten, waren alle Rh-positiv. Bei 70 der Mütter, deren Blut innerhalb von 2 Monaten nach dem Partus untersucht wurde, fanden sich bei 33 Fällen Rh-Antikörper. Ähnliche Resultate veröffentlichten BOORMAN, DODD und MOLLISON (British Med. J. 7. Nov. 1942), auf deren Schrift ich verweise. Wenn diese Resultate weiterhin bestätigt werden, liegt hier ein sehr wichtiges Moment zum Verständnis der Pathogenese der betreffenden Krankheitszustände vor. Die tiefgehenden Störungen in den erythropoetischen und reticuloendothelialen Organsystemen, von denen man, wie ich oben zu zeigen suchte, annehmen muss, dass sie bereits in utero vorliegen, dürften auf diese Weise ihre Erklärung finden können. Wenn sich im Blut

einer Rh-neg. Mutter allmählich Antikörper gegen die Blutkörperchen ihrer Rh-pos. Frucht bilden und diese Antikörper nachher via die Placenta in die Frucht übergehen, erscheint es wahrscheinlich, dass mehr oder weniger tiefgreifende Störungen sowohl im Blut als auch in den Organsystemen, die das hämatologische Geschehen regulieren, die Folge davon sind.

Zusammenfassung:

Der Verfasser berichtet über einen Fall von schwerer Anämie bei einem 18 Tage alten Kind, das direkt vor dem Tod ein Blutbild von Hämoglobin 10 % und roten Blutkörperchen 0,45 Mill. hatte. Trotz Bluttransfusion von 100 ccm keine Besserung sondern Tod innerhalb einiger Stunden. Klinisch und anatomisch fand sich eine bedeutend vergrößerte Milz, die im Gegensatz zu den im übrigen ausgesprochen anämischen Organen starken Blutgehalt zeigte, sowie Zeichen eines intensiven Bluterfalls. Ausserdem fanden sich Anzeichen für eine gehemmte Knochenmarkerythropoese. Klinisch kann der Fall als ein Zustand von Anämia neonatorum, sekundär zu einem Icterus gravis neonatorum bezeichnet werden. Die Pathogenese wird diskutiert und die Diskussion resultiert darin, dass das hämatologische Geschehen in diesem Fall als ein pathologischer Exzess des physiologischen hämatologischen Geschehens während der Neugeborenenperiode bezeichnet werden kann, die durch eine herabgesetzte Erythropoese und eine gesteigerte Erythrocytendestruktion gekennzeichnet ist. Im Hinblick auf das oft familiäre Auftreten von Fällen von Anämia, bzw. Icterus neonatorum gravis, Hydrops congenitus sowie gewissen Formen von intrauterinem Fruchttod genügt diese Erklärung jedoch nicht als eine generelle pathogenetische Erklärung für diese Zustände. Man muss daher eine schon intrauterin entstandene, mehr oder weniger tiefgreifende Schädigung der reticuloendothelialen und hämatopoetischen Organe als gemeinsamen Zug bei allen diesen Zuständen annehmen. In den schwersten Formen führt diese Schädigung und die durch sie bedingten Störungen zum intrauterinen Fruchttod

oder zur Geburt eines nicht lebensfähigen hydropischen Fötus, bei den etwas leichteren Formen treten bei oder nach dem Partus mehr oder weniger irreversible Störungen u. a. von der Art, wie sie der hier beschriebene Fall repräsentiert, auf, und schliesslich in den leichtesten Fällen reversible Störungen in der Art des Icterus neonatorum gravis non letalis, bzw. der Anämia neonatorum.

Schrifttum.

- ABBOT, K. H. & ABBOT, F. F., Amer. J. Dis. Child., 49, 725, 1935. — ÅKERÉN, Y., Acta Paed., 14, 142, 1932. — —, Acta Paed., 24, 23, 1939 (Proceedings of the 7th North. Ped. Congr. 1938). — —, Acta Paed., 29, 395, 1942. — BARCROFT, J., The Brain and its Environment, New Haven 1938. — BROWN, S. S., MORRISON, M. & MEYER, D. A., Am. J. Dis. Child., 48, 335, 1934. — DE MARSH, Q. B., ALT, H. L. & WINDLE, W. F., J. Am. Med. Ass. 116, 2568 (June 7, 1941). — DE SNOO, K., Nederl. Tijdschr. v. Verlosk. en Gynaec., 44, 147, 1941. — FÄHRÆUS, R., Lancet, Sept. 16. 1939, p. 630. — FANCONI, G., Monatsschr. Kinderheilk., 68, 129, 1937. — FAXÉN, N., Acta Paed. 19, Suppl. 1, 1937. — HASELHORST, G. & STROMBERGER, K., Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., 98, 49, 1930. — HELLMAN, T., Zeitschr. f. Konstitutionslehre, 12, 270, 1926. — HERLITZ, G., Acta Paed., 29, 211, 1942. — JÄGERROOS, B. H., Arch. f. mikr. Anat., 82, 271, 1913. — LEHNDORFF, H., Zeitschr. f. Kinderheilk., 56, 422, 1934. — —, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 52, 611, 1937. — MACKAY, HELEN & O'FLYNN, E., Proc. Roy. Soc. Med., 26: II, 1360, 1933. — MANNHEIMER, E., Acta Paed., 18, 237, 1935. — PARSONS, L. G., HAWKSLEY, J. C. & GITTINS, Arch. Dis. Child., 8, 159, 1933. — PASACHOFF, H. D. & WILSON, L., Am. J. Dis. Child., 42, 111, 1931. — SABIN, FLORENCE R., Physiol. Rev., 8, 191, 1928. — SÜSTRUNK, G., Zeitschr. f. Kinderheilk., 38, 587, 1924. — VAHLQUIST, B., Acta Paed., 28, Suppl. 5, 1941. — WAUGH, T. R., MERCHANT, F. T. & MAUGHAM, G. B., Am. J. Med. Scienc. 199, 9, 1940. — WINDLE, W. F., J. Pediatr., 18, 538, 1941. — VOLHARD, E., Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 37, 465, 1930. — YLPPÖ, A., Zeitschr. f. Kinderheilk., 9, 208, 1913.

Gauchersche Krankheit im frühen Kindesalter.

Von

ERIK FRISELL.

Einleitung.

Die Gauchersche Krankheit wurde als selbständiges Krankheitsbild zuerst 1882 beschrieben. Seitdem sind im Schrifttum wenigstens 150 Fälle der Erkrankung in allen Alterstufen veröffentlicht worden, davon allerdings nur eine kleine Anzahl aus Skandinavien.

Das Leiden gehört zu derselben nosologischen Gruppe wie die Niemann-Picksche und die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit, welchen, wie man glaubt, eine Störung des Lipidstoffwechsels zugrunde liegt. Die Ätiologie ist völlig ungeklärt. Chemisch-analytische und pathologisch-anatomische Untersuchungen haben ergeben, dass bei der Gaucherschen Krankheit eine überreichliche Einlagerung einer phosphorfreien stickstoffhaltigen Lipoidsubstanz, des Zerasins, in gewissen Zellen des retikulo-endothelialen Systems erfolgt. Diese schwellen dabei an und werden zu sog. Gaucher-Zellen, was die Ursache der für die Erkrankung charakteristischen Vergrößerung von Organen mit retikulo-endothelialeem Gewebe, in erster Linie der Milz und Leber, ist.

Die wachsenden, im einschlägigen Schrifttum niedergelegten Erfahrungen haben zur Unterscheidung zweier Haupttypen der Erkrankung geführt:

Die chronische, bei älteren Kindern und Erwachsenen vorkommende Form geht mit Blutveränderungen und Milz-Lebervergrößerungen als hervorstechendsten Symptomen einher und

hat einen sich über Jahrzehnte erstreckenden Verlauf. Es hat sich gezeigt, dass die Splenektomie bei diesen Fällen als symptomatische Behandlungsmethode eine gewisse Bedeutung besitzt.

Die akute oder maligne Form, welche sich dadurch auszeichnet, dass zu der Milz-Lebervergrößerung ein typisches neurologisches Syndrom hinzukommt, ist ausschliesslich eine Erkrankung des frühen Kindesalters und führt vor der Vollendung des ersten Lebensjahres zum Tode.

Als eine Zwischenform dieser beiden Krankheitstypen könnte man eine Anzahl Fälle mit mehr subakutem Verlauf auffassen. Nachdem das Leiden im zweiten Lebenshalbjahr eingesetzt hat, ähnelt das Krankheitsbild hier der chronischen Form, aber der Verlauf ist ein rascherer und wird von der Splenektomie nicht nennenswert beeinflusst. Die Kinder kommen in einem der ersten Lebensjahre ad exitum.

Die beiden letzteren Formen wurden früher zusammengeworfen und unter der gemeinsamen Bezeichnung »Gauchersche Krankheit bei Kleinkindern« beschrieben. ROWLAND (1936) hat die Benennung »akute Form« eingeführt und rechnet hierzu nur Fälle mit Erscheinungen seitens des Nervensystems. DE LANGE nennt sie »malign«, im Hinblick auf die bedrohliche Entwicklungsstörung. ABALLI und KATO (1938) wiesen darauf hin, dass die Erkrankung bei sämtlichen Fällen in dieser Gruppe im ersten Lebenshalbjahr begann, während die übrigen Kleinkinder ohne neurologische Symptome mit einer Ausnahme nach dieser Zeitperiode erkrankten.

Die vorliegende Arbeit ist ein Bericht über einen typischen akut verlaufenden Fall von Gaucherscher Krankheit im frühen Kindesalter. Das Kind starb 45 Minuten nach der Aufnahme in die Kinderklinik im Krankenhaus Norrtull, und die Diagnose wurde erst nach der Obduktion gestellt. Ausführliche anamnestische Daten sind nachträglich ermittelt worden.

Fallbeschreibung.

Christina B., geb. 3. X. 1941, 6 $\frac{1}{2}$ Monate altes Mädchen. J.-Nr. 406/1942. Partus o. B. Geburtsgewicht 3450 g, Länge 51 cm. Keine sichtbaren Missbildungen.

Mutter 25 Jahre alt, ledig, II-Para + 1 Abort. Hatte früher an Gonorrhoe gelitten, war aber behandelt und vor der ersten Schwangerschaft geheilt entlassen worden. — Beide Kinder von verschiedenen Vätern. Das ältere, ein vierjähriges Mädchen, wies bei der Untersuchung keinerlei Krankheitszeichen auf. Leber und Milz waren nicht palpabel.

Die Patientin soll nach Aussage der Mutter von Anfang an träge gewesen sein, an der Brust schlecht getrunken haben und während der Mahlzeiten oft eingeschlafen sein. Ein diesbezüglicher Vermerk ist jedoch in Krankenblatt aus der Entbindungsanstalt nicht zu finden. Das Kind bekam 2 Monate lang die Brust, später ausschliesslich künstliche Ernährung bis zum Alter von 6 Monaten, wo mit fester Kost begonnen wurde.

Die allgemeine körperliche und geistige Entwicklung liess mit der Zeit eine starke Verzögerungstendenz erkennen. Das Kind ass weiter schlecht und nahm sehr wenig zu. Erst 2 Monate nach dem Partus hatte es das Geburtsgewicht erreicht, im Alter von 3 Monaten war das Gewicht 4500 g, und mit knapp 6 Monaten wog es 5200 g. Im Alter von ein paar Monaten hörte es auf, zu »lächeln«, und etwa zu derselben Zeit bemerkte die Mutter, dass das Kind zu schielen anfang. Es lag gewöhnlich »wie ein Bogen« im Bett, mit dem Kopf rückwärts gebeugt, ohne jedoch steif zu sein, und hielt den Kopf gern schief.

Als das Kind 3—4 Monate alt war, begann es zu husten. Es wurde im Alter von 4 Monaten in einer Kinderpoliklinik untersucht; man fand leichtere Erkältungssymptome sowie einen Hämoglobinwert von 70 %. Es wurden Einträufelungen in die Nase verordnet. Das Kind erkrankte bald darauf an Varizellen, die aber binnen der gewöhnlichen Zeit abklangen. Der Husten liess indessen keine Besserungstendenz erkennen, die Patientin bekam mitunter anhaltene Hustenanfälle und konnte während derselben blau im Gesicht werden. Der Husten hatte in der Regel den Charakter des Reizhustens ohne Schleimbildung. Es bestand kein Unterschied zwischen Nacht und Tag. Keine eigentlichen Reprisen, kein Erbrechen. Ab und zu konnte man, wenn das Kind wie gewöhnlich atmete, ein pfeifendes Geräuch hören, »es sang in der Brust«; es wurde jedoch hiervon nicht im geringsten beeinflusst.

Das Kind war stets sehr artig und zwischen den Mahlzeiten still, es lag meistens und blickte starr vor sich hin. Es folgte der Mutter nicht mit Blicken, wenn sie sich vom Bett entfernte. Das Mädchen konnte den Kopf wenden, lernte aber nicht, denselben von der Unterlage zu heben. Griff nicht spontan und liess eine Klapper, welche man ihr in die Hand gab, bald fallen.

Die Patientin wurde im Alter von knapp 6 Monaten in einer Kinderfürsorgestelle untersucht, wobei man einmal einen inspiratorischen Stridor hörte; sonst keine Anzeichen von Spasmophilie. Das Kind wies übrigens einen deutlichen Rosenkranz auf.

Der Allgemeinzustand verschlechterte sich immer mehr; die Mutter meinte allerdings, der Husten sei der letzten Zeit vor der Aufnahme etwas besser geworden. Die Pflegerin der Kinderfürsorgestelle kam eines Tages kurz nach einer Mahlzeit und fand da das Kind hustend, keuchend, zyanotisch und in einem so elenden Zustand, dass sie zu unverzüglicher Aufnahme in ein Krankenhaus riet.

Bei der Ankunft in der Klinik eine Weile danach war der Allgemeinzustand des Kindes hochgradig beeinträchtigt, es war blass, zyanotisch, fast moribund. Atmung röchelnd. Rachen gerötet. Über den Lungen reichlich lockere Rasselgeräusche. Herz: Schlagfrequenz hoch, sonst o. B. Skelett: deutlicher Rosenkranz. — Unmittelbar gegebene Stimulantien und Behandlung mit Koffein, Tonokard, Senfbad, Sauerstoffinhalation und künstlicher Atmung waren erfolglos, und das Kind kam 45 Minuten nach der Aufnahme ad exitum. Ein zuverlässiger Befund der Bauchorgane liess sich nicht erheben, ebensowenig ein Nervenstatus.

Die von Docent Åke Wilton ausgeführte *Obduktion* ergab folgendes:

Für sein Alter schlecht entwickeltes Mädchen mit pastöser Haut. Allgemeine Hautfarbe sehr blass, an der Rückseite des Körpers spärliche Leichenflecke. Keine Blutungen oder Ödeme. Zyanose des Gesichts. Bauchfell glatt und glänzend. Keine mit blossen Auge sichtbaren Lymphdrüsen im Mesenterium. Die Leber reicht bis etwas unterhalb des Rippenbogens. Brustfell o. B. Die Lungen sind in ihren vorderen Teilen stark gebläht und bedecken den ganzen Herzbeutel. Keine subserösen Blutungen. Die Schnittfläche sämtlicher Lungenlappen ist graurot. Hier und da sieht man einige kompakte, dunklere Herde; bei Druck quillt aus diesen eine trübe, nicht schaumige Masse hervor. In den unteren Lappen sind diese Herde miteinander verschmolzen, so dass der grösste Teil des Parenchyms kompakt ist und seinen Luftgehalt eingebüsst hat. Aus den feineren Bronchen lässt sich eine zähe Masse auspressen. Keine Drüsen im Media-

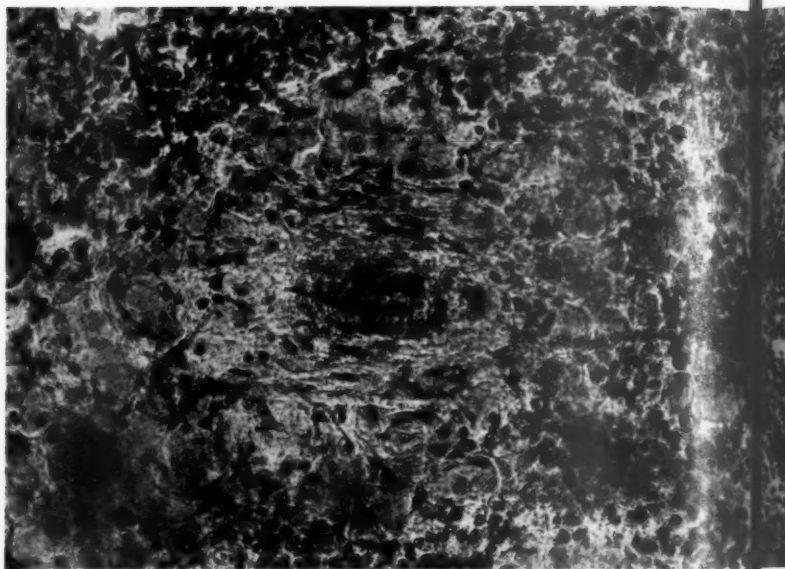


Abb. 1. Milz (Färbung: Scharlachrot, Vergr. 170fach).

stinum. Der Herzbeutel enthält klare, seröse Flüssigkeit in geringer Menge. Herz etwas grösser als die geballte Faust der Leiche. Gewicht 30 g. Klappen und Ostien o. B. Endokard in der linken Kammer unterhalb der Aortenklappe von mehlnähnlicher Farbe und etwas verdickt, sehnig. Trabeculae carneaе und übrige Herzmuskulatur makroskopisch unverändert. Kranzgefäße und Aorta o. B. Keine Missbildungen. Ductus Botalli geschlossen. Grösse und Aussehen der Thyreoidea und Thymusdrüse normal. An der rechten Seite der Trachea ein paar kleinere Lymphdrüsen. Milz erheblich vergrössert. Gewicht 110 g. Schnittfläche grauviolett mit stecknadelkopfgrossen grauweissen Herden, augenscheinlich vergrösserten Milzfollikeln. Milzpulpa fest. Leber: Gewicht 250 g. Konsistenz weich. Schnittfläche hell-braunrot mit ganz oder teilweise ausgelöschter Leberzeichnung. Infiltrate mit blossen Auge nicht sichtbar. Die Gallenblase enthält grüne Galle. Gallenwege o. B. Der Magen erscheint etwas erweitert. Schleimhaut blass, überall auf der Unterlage verschieblich. Vereinzelte punktförmige Blutungen im Canalisteil. Der Dünndarm enthält geringe Mengen

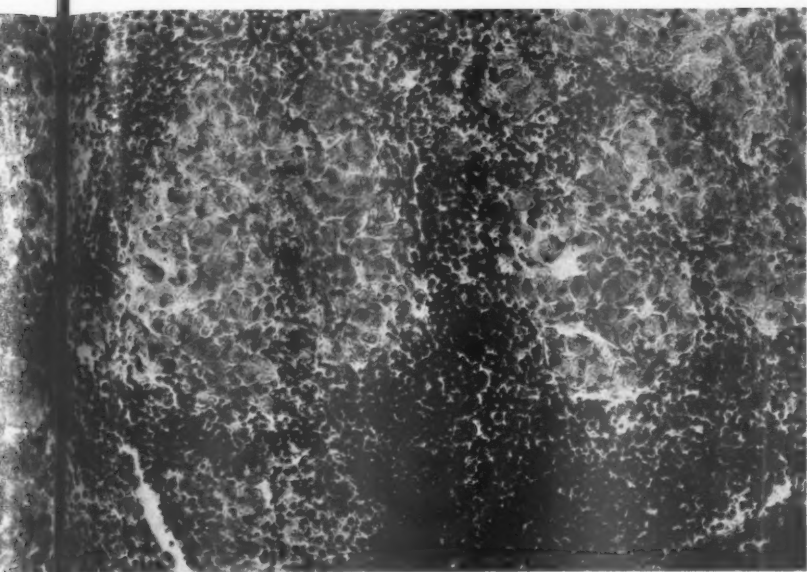


Abb. 2. Milz (Färbung: Scharlachrot, Vergr. 300fach).

dünnflüssigen Kots. Schleimhaut blass. Keine Anschwellung der Peyerschen Plaques. Im Dickdarm geformter Kot. Schleimhaut o. B. Die Nieren wiegen zusammen 38 g. Nierenoberfläche eben. Schnittfläche fest, etwas blass, keine scharfe Grenze zwischen Mark und Rinde. Nierenbecken, Harnleiter und Blase weisen bis auf Blässe der Schleimhaut keine Veränderungen auf. Pankreas, Nebennieren und innere Genitalien sehen makroskopisch normal aus. An den Knochen-Knorpelgrenzen der mittleren Rippen mäßige Anschwellungen; auf der Schnittfläche jedoch keine sichere Verbreiterung der Knorpelzone, Grenzlinie ziemlich scharf. Knochenmark in der Femurdiaphyse intensiv rot, Konsistenz fest. Schädelöffnung nicht gestattet.

Mikroskopische Untersuchung (Wilton): Die mit unbewaffnetem Auge sichtbaren Herde im Milzgewebe bestehen aus grossen, hellen Zellen von dem Typus, wie er in der Literatur als Gaucher-Zelle beschrieben ist. Die Zellen liegen gewöhnlich zu runden oder mehr langgestreckten Haufen angesammelt (Abb. 1), welche von einer zirkulären Schicht abgeplatteter Endothelzellen umgeben werden.

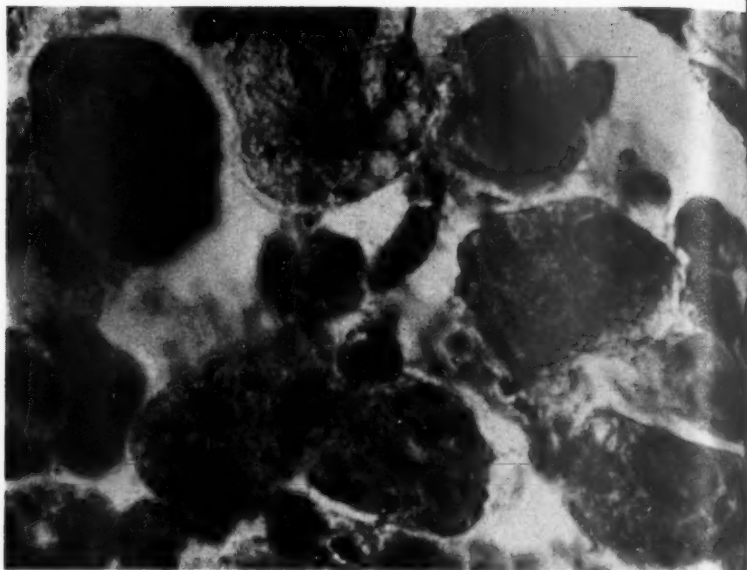


Abb. 3. Milz (Färbung: Scharlachrot, Vergr. 1480fach).

Zwischen diesen und den Gaucher-Zellen finden sich Übergangsformen. Man erhält den Eindruck, dass die Haufen in erweiterten Milzsinus liegen. Ferner werden Gaucher-Zellen verstreut in dem periarteriellen Gewebe (Abb. 2) sowie zwischen den lymphatischen Zellen der Milzfollikel angetroffen. Bei Färbung mit Scharlachrot erscheinen die Gaucher-Zellen schwach-graulila. Im Zytoplasma derselben finden sich bläschenförmige Gebilde sowie Stäbchen und Körnchen von braunem Pigment (Abb. 3), welches nicht die Eisenreaktion gibt. Die Kerne der Gaucher-Zellen sind oft bläschenförmig, mit einem oder mehreren Kernkörperchen, und ähneln den Kernen in geschwollenen Endothelzellen. In etlichen der Zellen ist das Kernchromatin kompakter und der Kern an der Peripherie der Zelle gelegen; letzterer schmiegt sich da oft halbmondförmig dem Zellumriss an. Mitosen liessen sich in den Gaucher-Zellen nicht nachweisen. Vereinzelte derartige enthalten jedoch zwei Kerne oder mehr. — Das Lebergewebe weist verhältnismässig geringe Veränderungen auf. Das Portabindegewebe ist stellenweise etwas vermehrt. Die Leberzellen enthalten Pigment, welches nicht

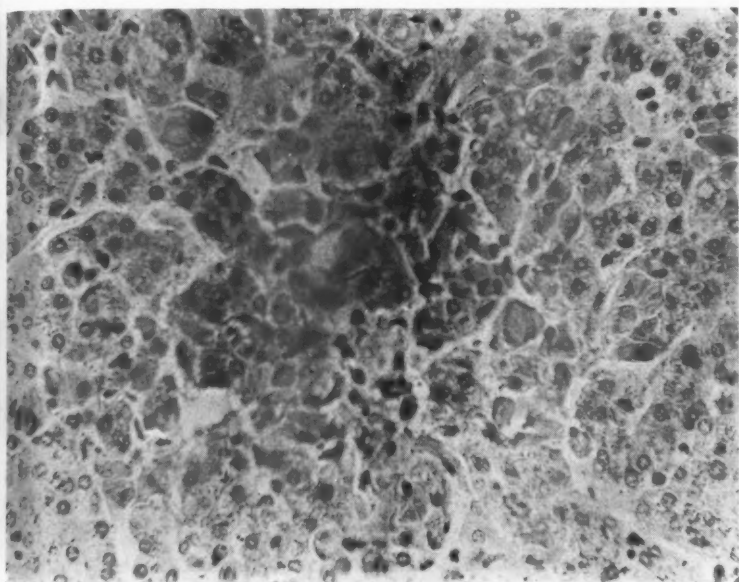


Abb. 4. Leber (Färbung: Scharlachrot. Vergr. 300fach).

die Eisenreaktion gibt. Sowohl in den peripheren wie in den zentralen Partien der Leberläppchen sind hier und da Zellen von demselben morphologischen Typus wie die Gaucher-Zellen der Milz zu finden (Abb. 4), doch gewöhnlich ohne Pigment. Vereinzelte ähnliche Zellen kommen auch im Portabindegewebe vor, oft in unmittelbarer Nachbarschaft von Kapillaren. — *Lungen*: Man bemerkt nirgends die für Bronchulitiden charakteristischen Bilder. In den vorhandenen Schnitten trifft man Leukozyten oder andere Entzündungszellen weder in Alveolen noch in Bronchen an. Die mit blossem Auge sichtbaren kompakten Herde bestehen aus Lungengewebe, in dem die Alveolen ganz oder teilweise mit grossen, hellen Zellen von demselben morphologischen Typus wie die Gaucher-Zellen in der Milz ausgefüllt sind (Abb. 5). Mehrere dieser Zellen enthalten reichliches braunes Pigment. — *Knochenmark* und *Lymphdrüsen* zeigen dieselben Veränderungen wie die Milz: grosse, helle Gaucher-Zellen in Haufen angeordnet oder mehr längs der Kapillaren verstreut.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Gauchersche Krankheit.

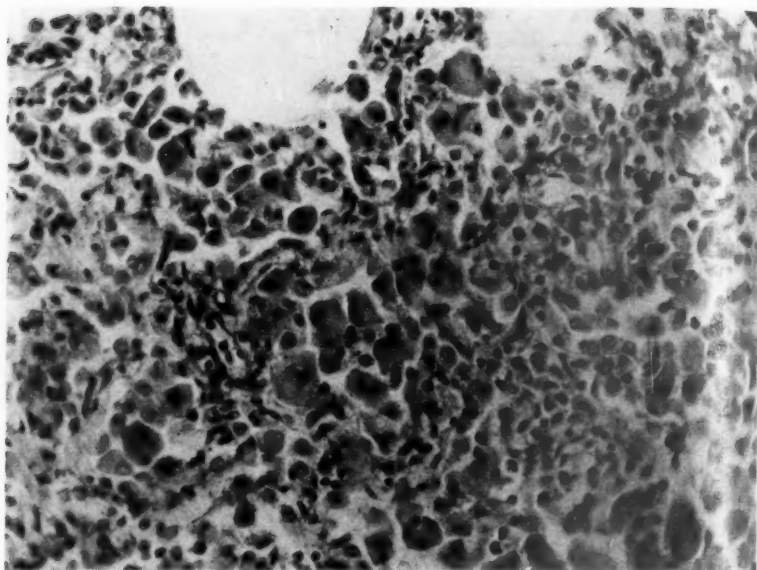


Abb. 5. Lunge (Färbung: Scharlachrot, Vergr. 300fach).

Erörterung.

Einschliesslich des vorstehend mitgeteilten Falles enthält das Schrifttum 20 Fälle von Gaucherscher Krankheit, welche zu der akuten Form mit neurologischem Syndrom gehören (Tab. 1). In älteren Zusammenstellungen, zuletzt der von ABALL und KATO, sind einige Fälle aufgenommen, deren Zugehörigkeit zur besagten Gruppe recht zweifelhaft ist, worauf DE LANGE hingewiesen hat. Die Angaben über KOHNS Fall sind so knapp, dass sich die Art der Erkrankung nicht mit Sicherheit beurteilen lässt (die Originalarbeit ist infolge unvollständiger Literaturangaben nicht zu finden). Das gleiche gilt für den Fall von PICK-NAUWERCK; nach REBER soll zudem die pathologisch-anatomische Diagnose bei diesem Fall nicht sicher sein. Bei dem von HOFFMAN und MAKLER beschriebenen Fall, einem

17 Monate alten Knaben mit seit 4 Tagen vor der Aufnahme bestehendem septischem Krankheitsbild, können die nervösen Erscheinungen ebensowohl von einem akut entstandenen zerebralen Reizzustand bedingt gewesen sein. Der Fall sollte zu der subakuten Krankheitsform gerechnet werden. Bei dem von FRICK und FRIEDRICH als Gauchersche Krankheit klassifizierten Fall dürfte es sich statt dessen um Niemann-Picksche Splenohepatomegalie gehandelt haben. Ob auch der von KRAUS veröffentlichte Fall, wie DE LANGE meint, aus der Gruppe ausgeschlossen werden sollte, ist zu bezweifeln. Mit Rücksicht auf die neurologischen Symptome muskuläre Hypertonie, Strabismus convergens und Verzögerung der geistigen Entwicklung dürfte es gerechtfertigt sein, den Fall in die akute Form einzureihen. Was LINDAUS Fall betrifft, so wies derselbe zwar Nervensymptome wie Apathie und Spastizität der unteren Extremitäten auf, welche während des Krankenhausaufenthalts zunahmen, aber irgendeine Übereinstimmung mit dem neurologischen Syndrom der akuten oder malignen Form lässt sich nicht feststellen.

Das oben erwähnte neurologische Syndrom, wie es im Schrifttum geschildert ist, setzt sich hauptsächlich aus folgenden Symptomen zusammen: Eine allgemeine Hypertonie, deren erste Äusserung eine von der Mutter bemerkte Opisthotonusstellung des Kopfes (doch ohne grössere Erschwerung der passiven Beugung des Kopfes nach vorn) ist; bei der Untersuchung ist mitunter Nackenstarre zu konstatieren. Strabismus, gewöhnlich convergens, gesteigerte Reflexe, Dysphagie, Laryngospasmus sowie nicht ganz selten ein krampfhafter, pertussisähnlicher Husten. Bei nicht so wenigen Fällen gehören ferner Apathie, seltene Bewegungen und Katatonie zum Bilde. Tonische oder klonische Krämpfe sind in drei Fällen beobachtet worden, Sensibilitätsstörungen in drei und Trismus in zwei Fällen.

Der Krankheitsverlauf lässt sich folgendermassen zusammenfassen: Nach normaler Geburt geht die Entwicklung des ausgetragenen Kindes gewöhnlich einige Wochen bis höchstens 2 Monate ungestört vonstatten. Dann bleibt die weitere

Akute Formen (sämtlich m. Leber- und Milzvergrößerung)

Autor	Jahr	Alter (Monate) bei			Geschlecht	Fieber	Leber		Milz	
		Einsetzen d. Krankheit	erster Unter- suchung	Exitus			palpabel	Gewicht	palpabel	Gewicht
RUSCA	1921	6—7	11	12	♂			390	237	—
KRAUS GERSTL . . .	1921	< 6	7	12	♀			240	70	—
REBER 1	1924	6	6	8	♂	+	+		+	—
„ 2	1924	5	6	7	♂		+		+	—
OBERLING-WORINGER 1	1927	5	—	8	♂					—
„ 2	1927	5	10	11	♀	+	+	450	+	182
„ 3	1927	1 1/2	5	11 1/2	♀		+		+	—
„ 4	1927	1	1	1	♂	—	+	180	32	—
DIENT-HAMPERL . .	1927	2	3	5	♀	+	+	225	70	—
STRANSKY	1930	4	5	6	♂	+	+		+	—
MONCRIEF	1930	2 1/2	2 1/2	4	♂		—		+	—
MEYER 1	1932	6	7	9	♀	+	+		+	150
„ 2	1934	4	4	7 1/2	♀		+		+	—
WINTER	1932	3	4	8	♀		+		+	—
ABALLI-KATO	1938	1/4	2 1/2	4 1/2	♀		+		+	—
KÖHNE	1939	3	8	8	♂		+		+	—
DE LANGE 1	1940	4	6	6	♀		+		+	—
„ 2	1940	2 1/2	3 1/2	5	♂	+	+		+	—
ULLRICH	1942	6 1/2	8	8	♀	+	+	375	100	—
Verf.	1943	2—3	4	6 1/2	♀	?	?	250	110	?

Taf.
 (hauptsächlich morphologischen Symptomen).

Milz palpabel	Gewicht Lymphdrüsen palpabel	Obduktion	familiäres Aufreten	B e m e r k u n g e n
232	+	+	—	Anämie. Tracheale, zervikale u. inguinale Lymphdrüsen palpabel.
76	+	—	—	Frühgeburt. Mesenteriale und bronchale Lymphdrüsen palpabel.
+	—	—	+	Bruder des folgenden.
+	—	—	+	Anämie.
+	—	—	+	nicht ärztlich untersucht.
183	+	+	+	tiefe Lymphdrüse leicht vergrößert.
+	—	—	+	klonische Krämpfe.
33	+	+	+	Krankheitsdauer 2 Tage.
76	+	+	+	plötzlicher Exitus eines Kindes aus derselben Familie mit Lebervergrößerung im Alter von 3 Monaten.
+	—	—	+	Bruder des vorigen.
150	—	+	—	Obstipation im Alter von 1 1/2 Monat.
+	—	—	+	Obstipation erstes Symptom. Schwester der 4 Fälle von Oberling u. Woringen.
+	—	—	+	Diagnose durch Milzpunktion.
+	+	—	—	zervikale Lymphdrüsen palpabel, Diagnose durch Sternalpunktion.
+	—	—	—	zeitweise tonische Krämpfe in den Extremitäten. Halslymphdrüsen palpatorisch nicht vergrößert, enthielten aber Gaucher-Zellen.
+	—	—	+	Schwester des folgenden. Klonische Krämpfe.
+	(+)	+	+	Leukopenie, Thrombopenie.
100	+	+	—	Lymphdrüsen enthielten Gaucher-Zellen.
? 110	?	+	—	

Gewichtszunahme aus und manchmal treten dyspeptische Erscheinungen auf. In diesem Stadium beginnt die Vergrößerung der Milz und allmählich auch der Leber, obwohl dies selten schon jetzt bemerkt wird, ausser wenn das Kind eingehend ärztlich untersucht wird. Bald kommen Symptome seitens des Zentralnervensystems hinzu. Die körperliche und geistige Entwicklung beginnt eine Tendenz zur Verzögerung erkennen zu lassen. Eine allgemeine muskuläre Hypertonie mit Opisthotonusstellung des Kopfes und Strabismus setzt ein. Oft gesellen sich später Atembeschwerden in Form von Laryngospasmus sowie bisweilen auch ein Husten hinzu, der anfallsweise auftritt und oft von Zyanose begleitet wird, weshalb er fälschlich als Pertussis gedeutet wird. Die geistige Entwicklung kommt zum Stehen, dem Kinde evtl. beigebrachte Funktionen verschwinden. Das Kind wird nach und nach immer apathischer und kann mit starrem Blick, an der Umgebung völlig uninteressiert, daliegen. Irgendwelche Augenhintergrundsymptome sind jedoch nicht beobachtet worden. Auffallend oft werden maskenähnlicher Gesichtsausdruck und seltene Bewegungen beschrieben, in gewissen Fällen überdies katatonie Stellungen von Armen und Beinen. Nur ausnahmsweise gehören Krämpfe zum Krankheitsbild. Fieber wurde bei einer Anzahl von Fällen festgestellt, mitunter von intermittierendem Charakter. Eine palpable Vergrößerung oberflächlicher Lymphdrüsen ist bei einem Drittel der Fälle konstatiert worden. Blutveränderungen werden im allgemeinen nicht angegeben; leichtere Grade von Anämie sowie Leuko- und Thrombopenie sind indessen erwähnt worden.

Unter dem Bilde eines allgemeinen körperlichen und geistigen Verfalls mit Nahrungsverweigerung und Gewichtsabnahme geht das Kind vor dem Ende des ersten Lebensjahres, gewöhnlich noch eher, zugrunde. Oft tritt der Tod im Anschluss an irgendeine akute Infektion der Luftwege ein.

Die Diagnose ist in ganz vereinzelten Fällen bereits intra vitam durch Sternal- oder Milzpunktion gestellt worden, sonst erst bei der Obduktion. Ausschlaggebend für dieselbe ist der Nachweis von Gaucher-Zellen, die man hier im Gegensatz zur

chronischen Form in allen Organen mit Retikuloendothel gefunden hat (ANDERSSON). Im Gehirn sind diese dagegen nie angetroffen worden.

Eine pathologisch-anatomische Untersuchung des Zentralnervensystems bei diesen Fällen von Gaucherscher Krankheit ist nur bei einigen wenigen der veröffentlichten Erkrankungsfälle vorgenommen worden. OBERLING und WORINGER sind die ersten, welche hier Veränderungen in Form von Nissl-Degeneration bzw. Vakuolisierung insbesondere der grossen und mittelgrossen Pyramidenzellen, vor allem in der Parietal- und Okzipitalregion, nachgewiesen haben. Diese Autoren fassen die Veränderungen als eine »progressive kortikale Atrophie« auf. Auch LINDAU hat neben degenerativen Ganglienzellenveränderungen »geblähte Ganglienzellen« beschrieben, deren Inhalt nicht sudanophil war. Auf der anderen Seite konnte HAMPERL die Befunde von OBERLING und WORINGER (Zelldegeneration vom Nisslschen Typus) nicht bestätigen.

Die vollständigste Untersuchung verdanken wir KÖHNE, der unter dem Mikroskop Schnitte aus dem ganzen Gehirn systematisch durchgemustert hat. Er fasst seine Befunde wie folgt zusammen: »Alle Teile des Gehirns zeigen mehr oder weniger starke, uncharakteristische Veränderungen an den Ganglienzellen. Es dürften wohl alle diese Ganglienzellenveränderungen lediglich als eine Folge der beim Morbus Gaucher vorhandenen Lipoidstoffwechselstörungen aufzufassen sein. Genau dieselben Veränderungen können auch im Gefolge irgendwelcher anderer akuter sowohl wie chronischer Erkrankungen beobachtet werden.« Eine Vakuolenbildung in Ganglienzellen konnte Köhne nicht feststellen. Die Ganglienzellen des oberen Hals- und Brustmarks waren bei seinem Fall gut erhalten.

Die zerebralen Veränderungen dürften später entstehen als die Milzschwellung; zumindest spricht hierfür OBERLING und WORINGERS fünfter Fall, der im Alter von 4 Wochen mit Milzvergrösserung aber ohne nachweisbare Gehirnveränderungen ad exitum kam.

Die Entstehungsweise dieser degenerativen Veränderungen, welche den zerebralen Symptomen bei der akuten Form des

frühen Kindesalters zugrunde liegen, ist nicht geklärt. TROPP denkt sich den Vorgang folgendermassen: Das Zerasin wird physiologisch in den Retikuloendothelzellen gebildet und dann zum Gehirn befördert, wo es einen wichtigen Baustoff für die Markscheiden bildet. Die eigenartige periphere Anhäufung des Zerasins bei der Gaucherschen Krankheit beruht darauf, dass die besagte Substanz zwar in normalem oder wenig vermehrtem Umfang entsteht, aber nicht zum Gehirn geschafft werden kann. Da nun das ganz junge Gehirn einen weit grösseren Lipoidbedarf hat als das des Erwachsenen und infolgedessen gegen Störungen im normalen Lipoidstoffwechsel viel empfindlicher ist, kommt es im frühen Kindesalter bei der Gaucherschen Krankheit zu Gehirnveränderungen, hingegen nicht beim Erwachsenen.

Die EPSTEINSche Anschauung, nach der die degenerativen Veränderungen im Gehirn auf hormonale Störungen zurückzuführen sein sollen, hält KÖHNE für unwahrscheinlich. Man würde da ähnlichen Veränderungen auch bei Erwachsenen begegnen, was nicht zutrifft.

LINDAU stellt die Hypothese auf, dass der Unterschied durch die mangelhafte Entwicklung und Funktion der Blutliquorschranke beim Neugeborenen bedingt sei. Sowohl Versuche mit Injektion von Farbstoffen bei jungen Tieren wie das regelmässige Vorkommen von Fettkörnerzellen bei Neugeborenen sprechen dafür, dass Substanzen diese Schranke passieren, welche später von derselben zurückgehalten werden. Hierin soll nach Lindau die Erklärung dafür liegen, dass das Gehirn im frühen Kindesalter, nicht aber später, unter Umständen der Gefahr einer Einlagerung von Gaucher-Substanz ausgesetzt ist.

Irgendwelche direkt beweisenden experimentellen Belege für eine dieser Theorien sind nicht erbracht worden.

Der oben erwähnten subakuten Form der Gaucherschen Krankheit dürften 12 der im Schrifttum veröffentlichten Fälle (SHEFFIELD, GRAHAM-BLACKLOCK, HOFFMAN-MAKLER, HESS, DONOVAN, REISS-KATO, CAVAZUTTI-CRICCO-CALANDRA, NORMAN, NAGAO, LINDAU, ACUNA-DE FILIPPI, MACERA-BRACHETTO-

BRIAN) zuzurechnen sein. Bei diesen ging die geistige Entwicklung in normaler Weise vonstatten. Die Erkrankung setzte während des zweiten Lebenshalbjahrs mit Blässe, Appetitlosigkeit und Ausbleiben der Gewichtszunahme ein. Im dritten Halbjahr wurden die Kinder dem Arzte zugeführt, da zu den vorstehenden Symptomen noch ein Wachsen des Leibesumfangs hinzukam. Sie hatten da im allgemeinen ein erhebliches Gewichtsdefizit und wiesen bei der Untersuchung eine ausgesprochene Milz- und Leberschwellung auf. Palpable Lymphdrüsen kamen bei einem Teil der Fälle vor. Nervensymptome gehörten nicht zu dem gewöhnlichen Bilde. Im Blut fand man eine hypochrome Anämie mit in der Regel normaler Anzahl weisser Blutkörperchen, aber einer relativen Lymphozytose.

Splenektomie wurde bei einer Reihe dieser Fälle versucht, konnte aber den Krankheitsverlauf nicht in wesentlichem Grade beeinflussen. Die Kinder fielen im allgemeinen vor dem Alter von 3 Jahren dem Leiden zum Opfer. Die unmittelbare Todesursache war bei der Mehrzahl der Fälle, wo eine diesbezügliche Angabe vorliegt, Bronchopneumonie.

Eine Ausnahme bildet allerdings der Fall von HESS; hier soll die Erkrankung schon im Alter von 3 Monaten eingesetzt haben und das Kind nach erfolgreicher Splenektomie mit 3 Jahren noch am Leben gewesen sein. Weitere Mitteilungen über den Fall aus späterer Zeit stehen nicht zur Verfügung. DONOVANS Fall lebte nach Splenektomie mit 10 Monaten noch im Alter von 11, aber auch hier ist das weitere Schicksal des Kindes unbekannt.

Derjenige Fall von Gaucherscher Krankheit, welcher 1927 von AF KLERCKER veröffentlicht worden ist, soll nach Ansicht des Autors zu keiner der oben besprochenen Formen des frühen Kindesalters gehören. Die einzige anamnestische Angabe, der Leib des Kindes sei schon von der ersten Lebenswoche an dick gewesen, ist allzu unsicher, um allein irgendwelche sicheren Schlussfolgerungen in bezug auf das Einsetzen des Leidens zu gestatten. Der Verlauf des Falles steht auch sonst nicht mit einer der im vorangehenden erörterten Krankheitsgruppen im Einklang.

Zusammenfassung.

Klinischer und pathologisch-anatomischer Bericht über ein 6 1/2 Monate altes Mädchen, welches das typische Bild der Gaucherschen Krankheit in ihrer akut verlaufenden Form aufwies. Erörterung der Symptomatologie der Gaucherschen Krankheit im frühen Kindesalter mit Zusammenstellung bisher veröffentlichter akut verlaufender Fälle.

Schrifttum.

- ABALLI u. KATO: *J. Pediatr.* 13, 364, 1938. — ACUNA u. DE FILIPPI: *Semana Médica* 10, 735, 1935. — ANDERSSON: zit. n. Tropp. — ATKINSON: *Brit. J. Child. Dis.* 35, 1, 1938. — CAVAZUTTI, CRICCO u. CALANDRA: *Rev. Sud. Amer. Endocrin.* 17, 865, 1934. — DIENST: *Jahrb. f. Kinderhk.* 123, 181, 1929. — DONOVAN: *Surg. Clin. N. America* 11, 517, 1931. — EPSTEIN: zit. n. Köhne. — FRICK u. FRIEDRICH: *Arch. f. Kinderhk.* 90, 1, 1930. — GERSTL: *Arch. f. Kinderhk.* 69, 357, 1921. — GRAHAM u. BLACKLOCK: *Arch. Dis. Child.* 2, 267, 1927. — HAMPERL: *Virch. Arch.* 271, 147, 1929. — HESS: zit. n. Hoffman-Makler. — HOFFMAN u. MAKLER: *Amer. J. Dis. Child.* 38, 775, 1929. — AF KLERCKER: *Acta Paediatr.* 6, 302, 1927. — KOHN: zit. n. Aballi-Kato u. Atkinson. — KRAUS: *Zschr. f. angewandte Anat.* 7, 186, 1920. — KÖHNE: *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol.* 102, 512, 1939. — DE LANGE: *Acta Paediatr.* 27, 34, 1939. — LINDAU: *Acta Psych. et Neurol.* 5, 167, 1930. — MACERA, BRACHETTO u. BRIAN: *Semana Médica* 43, 1249, 1936. — MEYER: *Rev. franç. de Pédiatr.* 8, 559, 1932; *Rev. Neurol.* 3, 612, 1934 od. *Pediatrica* 45, 434, 1937. — MONCIEFF: *Arch. Dis. Child.* 5, 265, 1930. — NAGAO: *Transactions Soc. path. jap.* 24, 464, 1934, *Ref. Zschr. f. Kinderhk.* 30, 154, 1935. — NORDMANN: *Boll. d'occulist* 8, 1, 1934, zit. n. Atkinson. — OBERLING u. WÖRINGER: *Rev. franç. de Pédiatr.* 3, 475, 1927. — PICK: *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhk.* 29, 519, 1926. — REBER: *Jahrb. f. Kinderhk.* 105, 277, 1924. — REISS u. KATO: *Amer. J. Dis. Child.* 43, 365, 1932. — ROWLAND: *Practice of Pediatrics* Bd. III, 23, S. 79, 1936. — RUSCA: *Hæmatologia* 2, 441, 1921, zit. n. Aballi u. Kato. — SHEFFIELD: *Arch. of Diagnosis* 7, 251, 1914, zit. n. Atkinson. — STRANSKY: *Jahrb. f. Kinderhk.* 126, 204, 1930. — TROPP: *Klin. Woch.* 1936, 562. — ULLRICH: *Kinderärztl. Praxis* 5, 1942.

Club Fingers and Club Toes of Unknown Etiology.

By

OLLE ELGENMARK.

Congenital malformations were long considered purely morphological problems, and were named in accordance with the anatomical site. Intrauterine variations in pressure, segmentation of the amnion, and other purely mechanical causes sufficed as explanations. As a result of the intensive researches into heredity, however, the problem of the origin of malformations has assumed quite another aspect. The mechanical morphological line of thought has been replaced by a biological one, and malformations are not looked upon as isolated phenomena, but rather as general constitutional anomalies recurring occasionally in different generations of families.

A case of congenital malformations with remarkable deformities of the fingers and toes will be dealt with below, and therefore a more detailed account of the origin and grouping of the malformations of the hand will probably be appropriate by way of general orientation. In this case the malformations of the foot are identical with those of the hand and therefore call for no special investigation.

On the whole it is very difficult to obtain a uniform grouping of the malformations of the hand. In this paper the grouping set up by W. MÜLLER in 1937 has in general been followed:

1. Malformations in special parts of the embryo skeleton.
2. Malformations arising owing to disturbances in development in the primary embryo soft parts.

3. Malformations arising through functional disturbances in the originally normal embryo.

Group 1. Among the malformations in the embryo skeleton, the inner mesodermal embryo, are reckoned polydactylism and oligodactylism, thus variations in the numbers of fingers, and further brachydactylas, aplasias of the joints, increased number of joints, etc., which are all conditioned by disturbances in the length growth of the different segments.

Group 2. comprises disturbances in development in the primary embryo soft parts, the surrounding common mesoderm, resulting in syndactylas and wedge-shaped defects. Under this group come also various forms of dwarfism and gigantism which do not appear on the basis of purely functional disturbances; if they do, they should be placed in the 3rd and last group.

A case is described below of congenital malformations which comes under groups 1 and 2, but which also exhibits individual anomalies that should belong to group 3. As this group is of the greatest interest in judging the case, a more detailed survey of it is given.

Group 3. In contrast to the purely anatomical-morphological malformations in the above-mentioned groups, it is here a question of more general anomalies, localized in the whole hand, often with symptoms from the body for the rest. Owing to definite functional disturbances in the further development of the normal primary embryo, changes arise in the general growth either in the direction of increase or arrest.

The most typical example of anomalies coming under the last-mentioned group is the familial hyperostotic hypertrophy of the hands and feet, which often begins at puberty and is considered to be due to an increased transverse growth with periosteal hyperplasia of the skeleton of the hand, which may be doubled in thickness, and further a uniformly spread increase in growth of the soft parts, which gives the hand the appearance of a giant hand. Cases are described in which all the children in a family in turn developed these mal-

formations with the onset of puberty, after having been quite normal previously.

Closely related to this group is the malformation described for the first time by PIERRE-MARIE (1890) under the name *Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique* and later (1891) by BAMBERGER (MARIE-BAMBERGER's disease). With this malformation, which is characterized by thickened club-shaped, cyanotic, terminal phalanges, with overcurved nails on the fingers and toes, there is occasionally a hyperplastic periostitis, particularly in the skeleton of the hands and feet, but also in the lower arm and lower leg. In addition there are thickenings of the soft parts, which give the picture its characteristic appearance. This anomaly occurs especially in association with a number of prolonged chronic morbid conditions in the lungs (hence the name), but also in other diseases, such as syphilis, heart affections, etc., and it has been assumed that a prolonged chronic condition of stasis — according to calculations made by LOCKE not less than 3—4 years — is the etiology. In the literature, however, cases are described in which, after some months of severe lung symptoms, children have developed pronounced drumstick fingers at the age of 7—8 months. According to MÜLLER (1937), a purely toxic effect can give rise to the same symptoms. A certain congenital disposition must be admitted, however, as only a few chronically diseased persons, who should be predisposed to these anomalies, developed provable symptoms.

A familial form of thickened club-shaped distal phalanges is described in the literature (MANGELDORF 1885, WEST 1897, LEWY 1924, WITHERSPOON 1936, etc.). Unlike what had been the case with the abovementioned, it has not been possible to find here any provable etiology, and the majority of authors agree that it is a matter of a hereditary anomaly, dominant according to MENDEL's law. In the same family or in successive generations there are usually many cases at the same time. As a rule it affects otherwise perfectly healthy individuals, and may appear at definite ages, generally after 20,

but even as late as at 40 or 50. Only in a few cases it has been established at birth or during childhood.

With the exception of the finger deformities the somatic examination gave negative results. Roentgen of the skeleton did not reveal appreciable changes, except in some isolated case, where a certain thickening of the cortex and periosteal deposits could be established. The finger changes have a palpable resemblance to the above-described drumstick fingers in MARIE-BAMBERGER's disease, but in many cases the over-curved nails and the peripheral cyanosis is absent.

Arachnodactylia or MARFAN's syndrome (Dolichostenomelia), as this anomaly is also called, exhibits changes of a nature the reverse of those described above. Roentgen examination reveals a gracility in all the bones, with signs of osteoporosis hardly met with in any other disease, without any resultant increased tendency towards spontaneous fractures appearing to be present. A decreased growth of the soft parts, particularly a shortage of subcutaneous fat, gives the picture a unique character with long, thin, slender fingers, which, owing to a frequently occurring contracture position in the proximal interphalangeal joints, assume a spider-like appearance, from which the name »spider-fingers». At the same time there is often a number of other malformations, such as deeply inset eyes, tall, slender, very emaciated habit of the body, deformed thorax, various changes in the vertebral column, genu recurvatum, and severe deformities of the feet, with enlargement of the talus and calcaneus, and not infrequently pseudo-epiphyses and habitual luxations in the joints of the extremities owing to great flaccidity in the ligaments — thus a sample collection of the most varying malformations.

Cases of this type of anomaly are described in which, however, no obvious changes either in the bones or the phalanges of the hand are met with, but nevertheless where the clinical picture for the rest was sufficiently characteristic for the diagnosis to be considered certain.

DUBOIS and others were of the opinion that Marfan's syndrome was conditioned purely endocrinally, in the first



Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.

place a disturbance in the function of the hypophysis. It has not been possible to prove this clinically. The combination of this anomaly and a number of other malformations argues more in favour of its being a question of a hereditary anomaly, and this in spite of its being extremely rarely possible to prove more than one case in the same family or in a long succession of generations. ACHARD and ENGELMANN have described a case where two children with same parents had Arachnodactylia, and think that this isolated double case of such a rare malformation argues strongly in favour of a hereditary genesis. Subsequently several authors (WEVE, VON VERSCHUEV, SCHWARZWELLER, MÜLLER etc.) have arrived at the same opinion.

To this group must also be assigned the malformations where the original embryo is normal and the pre-conditions for normal growth should be favourable, but where there is secondarily an abnormal development within the growth centres of the cartilage of the epiphysis. The function of the cartilage of the epiphysis is extremely dependent on a considerable number of biological factors, such as nutrition, the hormone picture, and a number of hereditary factors.

A secondary disturbance in growth of this kind may either be general, as in various forms of dwarfism and gigantism, or more localized, as is the case in brachymetapodia, sporadic arrested length-growth of the bones of the metacarpus or metatarsus. This last-mentioned malformation as a rule affects odd segments of the fingers, and it has been proved that the cartilage of the epiphysis was very poorly developed or absent in the ages where normally it is usually present. Several cases are often met with at the same time in the family, and a observation which has been made several times is that the father and mother had had similar changes in their feet as the children had in their hands, or vice versa. On some few occasions the same changes have been observed in the fingers with short phalanges and an absence epiphysis cartilage.

A closely-related form to the one described above, although more generalized, is the chondrodystrophically changed hand.

with shortening of the bones of both the metacarpus and the middle and terminal phalanges. Here it is certainly a matter of a general chondrodystrophia of genotypically conditioned changes, but certain authors (ASCHNER, ENGELMANN, LEVI, RAVENNA etc.) have posed the question whether brachy-metapodia is not to be considered a variation of chondrodystrophia, so much the more as all transitions between the general and localized forms are met with.

To complete this brief survey of the most usual congenital malformations in the hand, it will probably be appropriate to mention the occurrence of exostosis and enchondroma.

The cartilagenous exostoses are conditioned by multiple and often general changes in the zones of growth of the embryo cartilage, and their appearance coincides with the enchondral ossification at the age of puberty. Their places of predilection are the epiphyses of the long hollow bones, but they may occur in the skeleton of the hand or foot as a part symptom general exostosis diseases. The exostoses are symmetrical and very small at the phalanges, but on the other hand they are larger at the central and proximal phalanges. This malformation generally occurs in combination with dwarfism.

Enchondromas appear most frequently in cases of general skeleton anomalies and consist of cartilage tumours, generally localized in the most peripheral parts of the extremities.

These last two forms of anomaly are very often met with in combination with each other. Further, occasionally exostoses are seen in one generation and enchondromas in the next, which is understandable in view of the fact that both forms originate from one and the same undifferentiated osteogenetic tissue. The cause of the appearance of exostoses in one case and enchondromas in the other is determined only by the point of time at which the tissue begins its atypical growth.

Finally, the appearance of the familial deformity of the joint cartilage, which goes under the name of osteochondritis dissecans, and which was formerly considered to be a result

of traumatic influence, may be included. Its multiple and familial occurrence, and its occurrence in several generations, argue in favour of its being, here too, a matter of a constitutional anomaly of endogenous nature. It occurs extremely rarely in the skeleton of the hand, but cases are described with remarkable formations in the metacarpus, and at the same time typical osteochondritic foci appear in a number of other joints.

After this brief survey a case will be described of congenital malformations in the hands and feet which does not conform with earlier observations of such malformations.

On 11.9.1942 a 10-year-old Finnish girl was admitted to the Samaritan Children's Hospital for acute gastroenteritis, when remarkable changes in her fingers and toes were observed, which have been subjected to closer investigation.

Thanks to the ready courtesy of the girl's parents, who are living in Finland, and of the Institution for the Deformed and Disabled in Helsingfors, it has been possible to obtain an exact anamnesis.

The father states that no malformations in the hands or other parts of the body had occurred in the family earlier, either on the father's side or on the mother's. Both the parents, who are teachers by profession, are healthy. Lues is denied.

The patient is the oldest of 3 children. The two youngest are twins, a boy and a girl, now 3 years old. The twin sister had a very severe right-sided congenital hip-joint luxation, which was treated at the Institution for the Deformed and Disabled in Helsingfors. The other twin was healthy.

Spontaneous delivery 3 weeks later than had been expected. Normal birth weight. Right-sided malformations in the feet led to admission to the Institution for the Deformed and Disabled in Helsingfors at the age of 5 weeks, where up to the year 1942 the child was treated nine times altogether under the diagnosis: Deform. cong. extr. inf. (Luxatio femor. amb. + Defectus patellae et genu recurv. + Pes equinovarus bilat.). In the first status it is recorded that the fingers were unusually long, with broad distal phalanges on both thumbs. The next entry about the hands in the case records is dated 4.9.1934. The patient was then 2 years old, and it is stated that she »manages her hands well in spite of the club-like fingers». Repeated corrections were

made on the hips, knee-joints and feet, so that already at 2 years of age she could walk with only inconsiderable support.

According to statements in the case records, with the exception of the congenital malformations the patient has always been healthy and developed well both physically and psychically. Already in 1934 it was stated that her intellect was good.

The patient arrived with one of the large transports of children from Finland at the Eugenia Home in Stockholm for further care and was discharged from there on 17.7.1942 to a convalescent home. Became ill on 9.9 with gastric trouble and was admitted here on 11.9.

Status on admission 11.9:

General condition good. Well developed intellectually for her age. Normal temperature and pulse. S.R. 17 mm./1 hr. Plump, flesh evenly distributed over the whole body. Weight 22.9 kg. Ordinary musculature. Cavity of the mouth and pharynx: nothing of note. External lymphatic glands: not pathologically enlarged. Thyroidea: not definitely palp. General colour of the skin: normal in colour and appearance. Nothing pathological from internal organs. Roentgen of lungs and heart normal. Ecg. no remarks. Reflexes: react well, with the exception of weak patella reflexes and absence of achilles reflexes (repeated achillotomies). Eye status: neg.

Skeleton:

Cranium: of usual shape. Circumference 52 cm. Strongly retracted root of the nose, with a flat little nose, from which cartilage is missing. (See illustr. no. 2). Ear cartilage well developed. Roentgen of skull neg.

Spine: moderate kyphosis in the lumbar region. Good mobility. On the roentgen picture an increased kyphosis in the lumbar region and spondylolysis in Th. XII, LI, II and IV are observed. Columnar spina bifida in LI.

Thorax: Well developed. Rtg.: Left 3rd rib is widened and cloven anteriorly. For the rest nothing pathol.

Upper extremities: length from acromioclavicular joint to the tip of the long finger 57.5 cm. Normal mobility in the shoulder joint with normal roentgen finding. Elbow joint: considerable hyperextension, which roentgen reveals is due to luxation of the radius head. On the other hand no pronounced skeleton changes are observed.

The hand: good mobility in wrist and fingers. Physical

strength good and the same in both hands. Length of the fingers counting from the thumb to the little finger, $5\frac{1}{2}$; 8; 9; 8; 7 cm. (measured from the base of the first phalanx to the tip of the finger). On all the fingers, with the exception of the little finger, a club-shaped thickening of the distal phalanx of fairly soft consistency with broad, flat nails of normal appearance (see illustr. no. 3). No discoloration of the skin. Roentgen: A malformation, which consists of defects of the nucleus of the epiphysis in the distal falanges on I, II, III and IV fingers. Further, pseudo epiphysis at the base of metacarpus II.

Lower extremities: Length: left leg 53 cm., right leg 57.5 cm. Hip joints: Restricted mobility, both rotation and abduction and adduction. LASÈGUE c. 80° bilaterally. Roentgen: Both joint heads luxated iliacally, and the joint cavities are extremely undeveloped. Knee joints: very pronounced genu recurvatum. Roentgen: Luxation position in both knee joints, but no characteristic skeleton changes. Ankle joints: Both feet in slightly equinovarus position. Op. scars along Achilles tendon bilaterally and above the backs of both feet from the lateral malleoli obliquely forward.

The toes: Syndactylia between the big toe and the second toe on both sides. With the exception of the little toe, the terminal phalanges of the toes exhibit the same club-shaped thickening as the fingers. The nails broad, flat. No discoloration. See illustr. no 4.

Laboratory examinations: Urine: nothing pathological. Blood-status: Hb. 80 per cent. Red blood cells 4.5 mill. Diff.: Staff cells 12 per cent. Basoph. 1 per cent. Segm. cells 41 per cent. Lymph. 44 per cent. Eosinof. 1 per cent. Mono. 1 per cent. Wassermann's reaction: neg.

Blood calcium 8 mg. %, blood phosphorus 4.5 mg. %.

Total cholesterolin in blood serum 165 mg. %. Basal metabolism: + 8.

Epicrisis: In the case described above the thickened club-shaped distal phalanges on the fingers and toes observed in her earliest childhood are of the greatest interest. The other malformations in the vertebral column, joints and cartilage of the joints, etc., are to be regarded as morphological anatomical disturbances in development in the primary mesodermal embryo, and are assigned to groups 1 and 2 in the grouping given in the introduction.

A number of purely endogenously conditioned congenital

malformations are often complicated by the most varied disturbances in development. As an example may be mentioned the syndactylia described above, which — apart from the characteristic symptoms — may exhibit changes in practically the whole body. From this point of view therefore the multiple anomalies in this case are not of particularly great interest.

As has been mentioned above, club phalanges generally appear in association with a number of chronic morbid conditions, above all in the lungs and heart, and then go under the name of Pierre-Marie's or Marie-Bamberger's disease, but are also familial without provable etiology. In the present case — except for the congenital malformations — the patient has always been healthy, and the status is negative in respect of any conceivable etiology for the club phalanges. Further, the overcurved nails and the cyanotic colour of the skin, as well as the not infrequently occurring periosteal deposits are absent, and for these reasons Marie-Bamberger's disease can be excluded.

The circumstance that no similar case has been met with in the family for several generations argues against a familial genesis. This conclusion is further supported by the fact that familial club fingers are extremely rarely met with in childhood. The somatic examination with serological investigations exclude the possibility of a disturbance of the internal secretions. A certain hereditary constitutional inferiority which had been latent for generations and now manifested itself in the case related above, might possibly be considered, and this assumption is further strengthened by the anamnestic statement about a sister with congenital luxation of the hip-joint.

The congenital club phalanges in this patient are to be considered an anomaly in the functional development of the embryo mesodermal soft parts of the phalanges, complicated by a number of malformations in the whole primary mesodermal embryo. This type of anomaly has not been described in the literature previously.

Summary.

After a short account of the most common congenital malformations in the hands, a case is described of congenital club fingers and club toes, without overcurved nails or cyanotic discoloration, in a 10-year-old girl, who also has a number of other malformations in the skeleton and joints. This type of anomaly does not conform to cases of club-shaped thickenings of the terminal phalanges described previously. Nor does the somatic examination afford any definite evidence of disturbances in the internal secretions or any other conceivable etiology.

References.

- ASCHNER: Münch. med. Wschr. 27, 1928. — BEHRENDSEN: Dtsch. med. Wschr. 26, 1897. — BERSCH: Münch. med. Wschr. 19: 815. 1928. — BIRNY-SCHLIACHTS: Arch. orthop. Chir. 24: 597, 1927. — BORCHMANN: Fortschr. Röntgenstr. 25, 1917/18. — BRACHER: Z. orthop. Chir. 58: 503 (1933). — BRANDENBERG: Z. orthop. Chir. 21: 54 (1928). — BURGER: Arch. orthop. chir. 26: 276 (1928). — COHN: Dtsch. Z. Chir. 95: 232 (1908). — ENGELMANN: Münch. med. Wschr. 1221 (1924). — FLEISCHNER: Ftschr. Röntgenstr. 31: 306. — GLASSNER: Dtsch. med. Wschr. H 50 (1911). — GÖTTSCHE: Ftschr. Röntgenstr. 37: 183 (1928). — HILGERS: Z. orthop. Chir. 64: 288 (1936). — HUTINEL: Maladies des Enfants: II: 658. — JOCHIMSTHAL: Z. orthop. Chir. 2: 265 (1893). — KENNEDY: Americ. J. of Diseas. of Childr. 795 (1938). — KLOIBER: Ftschr. Röntgenstr. 34: 500. — KUTZENOCK: Z. orthop. Chir. 27: 246. — PFAUNDLER u. SCHLOSSMANN: Handb. der Kinderheilk. IV: 660. — RAGINS and FREILICH: Ann. Int. med. 6: 446 (1933). — SCHEFFEN: Dtsch. Z. Chir. 112: 206 (1911). — SCHWALBE: Münch. med. Wschr. 493 (1906). — SEATON: Brit. M. J. 1: 614 (1938). — SILVERSKIÖLD: Act. Radiolog. V: 223 (1926). — TSCHUMKE: Z. orthop. Chir. 8: 368 (1901). — ÅKERLUND: Fortschr. Röntgenstr. Erg. Bd. 33.
-

al
al
n-
er
ae
n-
or
of
e

h.
—
:
3
:
.
A.
:
.
n-
or
.
.